

SYNTHESE VON SURAMINANALOGEN VERBINDUNGEN
MIT AMINOBIIPHENYLCARBONSÄUREN ALS BAUSTEINE

INAUGURAL-DISSERTATION

Zur Erlangung der Doktorwürde
des Fachbereiches Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Hanady Widjaja
aus Medan/Indonesien

Berlin 1983





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546623_0040

SYNTHESE VON SURAMINANALOGEN VERBINDUNGEN
MIT AMINOBIPHENYLCARBONSÄUREN ALS BAUSTEINE

INAUGURAL-DISSERTATION
Zur Erlangung der Doktorwürde
des Fachbereiches Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Hanady Widjaja
aus Medan/Indonesien

Berlin 1983

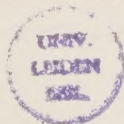
1. Gutachter: Prof. Dr. P. Nickel
2. Gutachter: Prof. Dr. K. Görlitzer

Tag der mündlichen Prüfung: 1.12.1983

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung und unter Anleitung von
Herrn Prof. Dr. P. Nickel
am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin angefertigt.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. P. Nickel, danke ich
herzlich für seine vielfältige und fördernde Unterstützung, seine Geduld
und stete Bereitschaft zur Diskussion. Eine große Hilfe war mir auch
sein Beistand bei all den Schwierigkeiten, die sich aus meiner
ausländischen Staatsbürgerschaft ergaben.

Für die Übersetzung der russischen Literaturstellen möchte ich
Frau H. Roose-Kronenberg danken. Für die wertvolle Hilfsbereitschaft
meiner Kollegen Fr. Dr. I. Stute, Fr. U. Ardanuy, Fr. B. Clüver,
Fr. C. Gurgel, Fr. I. Volz, Herr B. Michelly, Herr H.-J. Haack, Herr
M. Metzger, Herr M. Villain und Herr R. Knaebel möchte ich an dieser
Stelle herzlich danken.



meinen Eltern

und

meiner Frau

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

1.	Einleitung	1
2.	Problemstellung	3
3.	Zusammenfassung	5
4.	Chemisch-theoretischer Teil	13
4.1.	Synthese von Modellverbindungen (Suraminanaloga vom Typ 1)	13
4.1.1.	N-Acylierung von 1-Naphthylamin-3,6,8-trisulfonsäure mit 4-Nitrobenzoylchlorid	14
4.1.2.	Hydrierung von 8-(4-Nitrobenzamido)-1,3,6-naphthalin-trisulfonsäure-trinatriumsalz (1)	16
4.1.3.	N-Acylierung von 8-(4-Aminobenzamido)-1,3,6-naphthalin trisulfonsäure-trinatriumsalz (2) unter pH-Stat-Bedingungen	18
4.1.4.	Synthese von 8,8'-(Carbonylbis(imino-4,1-phenylen-carbonylimino(4,1-phenylen)carbonylimino))bis(1,3,6-naphthalintrisulfonsäure)-hexanatriumsalz (8A)	21
4.2.	Synthese von suraminanalogen Verbindungen vom Typ 2	25
4.2.1.	Synthese von Nitrobiphenylcarbonsäuren	25
4.2.1.1.	Durch Ullmann-Biaryl-Synthese	27
4.2.1.2.	Über Oxidation von Methyl-biphenyl-keton	31
4.2.1.3.	Durch Nitrierung der Biphenylcarbonsäure	33
4.2.2.	Synthese von Nitrobiphenylcarbonsäurechloriden	35
4.2.3.	N-Acylierung von 1-Naphthylamin-4,6,8-trisulfonsäure mit Nitrobiphenylcarbonsäurechloriden (9A-F)	36
4.2.4.	Reduktion von 8-((Nitrophenyl)-benzamido)-1,3,5-naphthalintrisulfonsäure-trinatriumsalzen (10A-F)	40
4.2.5.	Synthese von 8,8'-(Carbonylbis(imino-biphenylen)-	

	carbonylimino))bis(1,3,5-naphthalintrisulfonsäure)- hexanatriumsalzen (12A-D,F)	43
4.3.	Synthese von suraminanalogen Verbindungen vom Typ 3	47
4.3.1.	Synthese von 3-Nitro-4-phenyl-benzoesäure (14G)	49
4.3.2.	Synthese von 8,8'-(Carbonylbis(imino-3,1-phenylen- carbonylimino(4-phenyl-3,1-phenylen)carbonylimino))bis- (1,3,5-naphthalintrisulfonsäure)-hexanatriumsalz (22)	50
5.	Anmerkung zu den biologischen Screening-Methoden	53
6.	Experimenteller Teil	54
6.1.	Allgemeine Angaben	54
6.2.	Chemikalien- und Geräteverzeichnis	56
6.3.	Allgemeine Arbeitsmethoden	57
6.3.1.	N-Acylierung aromatischer Amine mit Benzoylchlorid bei 80°C	57
6.3.2.	N-Acylierung aromatischer Amine unter pH-Stat-Bedingungen bei Raumtemperatur	57
6.3.3.	Synthese von Nitrobiphenylcarbonsäurechloriden	58
6.3.4.	Hydrierung von aromatischen Nitroverbindungen	58
6.3.5.	Phosgenylierung von Aminoverbindungen unter pH-Stat-Bedingungen	58
6.3.6.	Säulenchromatographische Trennung der Acylierungspro- dukte (10A-G) von 1-Naphthylamin-4,6,8-trisulfonsäure	59
6.3.7.	NaCl-Abtrennung durch den Einsatz eines Kationenaustauschers	61
6.3.8.	Titrationmethoden	62
6.4.	Arbeitsvorschriften	63
7.	Literaturverzeichnis	108
	Lebenslauf	

1. EINLEITUNG

Bei der Chemotherapie tropischer Infektionskrankheiten gibt es noch viele ungelöste Probleme, deren Lösung nur im Rahmen internationaler Zusammenarbeit möglich ist. Im Jahre 1976 wurde daher von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ein langfristiges Forschungsprogramm zur weltweiten Bekämpfung folgender Tropenkrankheiten gestartet: Malaria, Trypanosomiasis, Leishmaniasis, Filariasis, Schistosomiasis und Lepra. Im Rahmen dieses Programms wurde 1977 mit einem Filariose-Bekämpfungsprogramm begonnen. Eines der Hauptziele ist die Entwicklung der Chemotherapie durch Synthesen neuer besser wirksamer Substanzen gegen Filariose.

Filariosen sind Helminthen-Infektionen, die durch eine Sondergruppe der parasitären Nematoden, sog. Filarien, verursacht werden. Nach einer Schätzung der Weltgesundheitsorganisation¹³⁾ leiden etwa 200-300 Millionen Menschen darunter. Die meisten von ihnen leben in tropischen und subtropischen Ländern.

Die bedeutensten humanpathogenen Filarienarten sind *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, *Loa loa* und *Onchocerca volvulus*. Je nach Art der Filarien rufen diese charakteristische Krankheitsbilder hervor, wie Lymphangitis-adenitis, Elephantiasis, juckende Dermatitis und Augenstörungen bis zur Blindheit³⁰⁾.

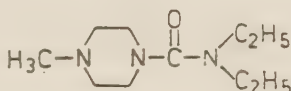
Der Entwicklungszyklus der Filarien läuft über einen spezifischen Zwischenwirt (Überträger) ab. Die erwachsenen, weiblichen Filarien gebären nach der Befruchtung zahlreiche Larven (Mikrofilarien). Durch einen Saugakt gelangen die Larven in den Körper des Zwischenwirtes. Nur dort können sie sich zu infektiösen Larven weiterentwickeln, die später auf den Menschen übertragen werden. Dort wachsen sie zu adulten Filarien (Makrofilarien) heran, wodurch sich der Kreis schließt.

200 Millionen Menschen leiden unter Infektionen durch *Wuchereria*-Arten und 20 Millionen unter den Infektionen durch *Onchocerca volvulus*^{4,5)}. Diese ist die gefährlichste Form der Filariose, da sie zur Blindheit ("river blindness")³⁰⁾ führen kann.

Die Männchen von *O.volvulus* sind 2-5 cm lang, die Weibchen 23 cm bis fast 50 cm. Beide Geschlechter befinden sich knäuelartig aufgerollt in Bindegewebsknoten. Fruchtbare Weibchen können bis zu 15 Jahre alt

werden. Transportwirte sind Arten der Gattung Simulium (Kriebelmücken). Die Entwicklungsdauer der Larven in Mücken beträgt 6 bis 12 Tagen. Nach dem Stich durch befallene Mücken vergehen 15-18 Monate, bis sich die Mikrofilarien in der Haut nachweisen lassen³⁰⁾. Die Mikrofilarien leben normalerweise im Bindegewebe der Haut. Sie können aber auch in die Augen wandern und Augenleiden verursachen.

Die humanpathogenen Filariosen lassen sich nicht auf Labortiere übertragen²⁰⁾. Daher stößt die Entwicklung von Wirkstoffen gegen Filariosen auf große Schwierigkeiten. Culbertson und Rose^{26,42)} haben 1944 den Baumwollratten-Test entwickelt, mit dessen Hilfe Hewitt und Mitarbeiter^{16,18)} 1947 die Wirkung von Diethylcarbamazin (DEC) gegen Filariosen entdeckt haben.



Diethylcarbamazin (DEC)

DEC wird als Citrat-salz p.o. appliziert und ist selbst relativ untoxisch. Im Laufe der Behandlung kommt es häufig durch die freierwerdenen Körpersubstanzen der absterbenden Filarien zu unangenehmen allergische Begleiterscheinungen, die gewöhnlich nach 3-6 Tagen abklingen³⁰⁾.

DEC ist wirksam gegen die Mikrofilarien von *W.bancrofti*, *B.malayi* und *Loa loa*, aber weniger wirksam gegen die Mikrofilarien von *O.volvulus*⁴²⁾. Gegen Makrofilarien wirkt DEC nur bei *W.bancrofti*⁵⁾.

Die Wirkung des Suramins gegen Makrofilarien von *O.volvulus* wurde zufällig von Van Hoof⁷⁾ entdeckt. Suramin wurde 1920 als wirksamstes Mittel gegen Trypanosomen von den Farbenfabriken Bayer entwickelt. Es wird bis heute zur Therapie im ersten Stadium der Schlafkrankheit angewendet⁴⁾.

Im Gegensatz zum DEC muß Suramin i.v. (5-10 Wochen lang 1g/Woche)²⁰⁾ appliziert werden. Während der Behandlung mit Suramin kommt es zu unangenehmen Begleiterscheinungen, die auch bei der DEC-Therapie auftreten. Außerdem ist Suramin toxisch und ruft eventuell Nierenschädigung hervor. Diese Toxizität beruht darauf, daß Suramin langsam ausgeschieden wird und wegen der wiederholten Verabreichung daher kumuliert^{30,43)}.



Damit sollten die Einflüsse folgender Teilstrukturen des Suramins auf seine filarizide Wirkung geklärt werden:

- 1.) die zwei anionischen Endgruppen,
- 2.) die zwei Aminobenzoyl-Zwischenglieder,
- 3.) die zentrale Harnstoffbrücke und
- 4.) die symmetrische Struktur.

Über Struktur-Wirkungs-Beziehungen von Suraminanaloga bei Onchocercose ist nicht bekannt. Deshalb sollten zu Beginn dieser Arbeit einige bekannte Suraminanaloga hergestellt werden, die als Endgruppe die 1-Naphthylamin-3,6,8-trisulfonsäure und als Zwischenglieder 3-, bzw. 4-Aminobenzoesäure-Reste enthalten. Die Wirkung dieser Analoga gegen Trypanosomen ist in der Literatur⁴⁰⁾ beschrieben. Mit Hilfe dieser Verbindungen sollte überprüft werden, ob in der Serie der Suraminanaloga vergleichbare Struktur-Wirkungs-Beziehungen gegen Trypanosomen und Filarien bestehen.

Die Synthesen von suraminanalogen Verbindungen, die als Endgruppen verschiedene Carbonsäuren enthalten, wurden bereits von meinen Kollegen Dr. E. Schott³⁶⁾ und Dr. M. Huber³⁷⁾ beschrieben.

Ferner sollten Suraminanaloga hergestellt werden, bei denen die beiden Aminobenzoyl-Zwischenglieder durch verschiedene Aminobiphenylcarbon-säure-Reste ersetzt sind, wobei sich Amino- und Carboxylgruppen in verschiedenen Ringen des Biphenyls befinden. Diese Variation des Suramin-Moleküls führt zur einer Versteifung des Moleküls. Dadurch könnten sterische Einflüsse auf die biologische Wirkung untersucht werden.

Schließlich sollte ein Suraminanaloges hergestellt werden, in dem die Methylgruppen des Suramins durch Phenylreste ersetzt sind.

Alle synthetisierten Suraminanaloga, sowie ihre Vorstufen, sollten anschließend in einem ersten Screening auf ihre filarizide Wirkung getestet werden. Dafür sollten von jeder Testsubstanzen mindestens 5 g synthetisiert werden. Die Verbindungen sollten wegen der vorgesehenen parenteralen Applikation wasserlöslich sein. Ihre 5%ige wäßrige Lösung sollte einen physiologischen pH-Wert haben. Auf Grund dessen liegen alle Testsubstanzen als Na-Salze vor.

3. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der Synthese von Suraminanaloga. Es sind 3 Typen synthetisiert worden:

1. Modellverbindungen (Formelschema 1: **5**, **8A-B**). Es sind suraminanaloge Verbindungen, die als endständige Gruppen die 1-Naphthylamin-3,6,8-trisulfonsäure (**1A**) und als Zwischenglieder 3- bzw. 4-Aminobenzoessäure enthalten.
2. Suraminanaloge Verbindungen (Formelschema 2: **12A-D**, **F**), die anstelle der zwei Aminobenzoylbausteine des Suramins eine Aminobiphenylcarbonsäure enthalten, wobei sich Amino- und Carboxylgruppe in verschiedenen Ringen des Biphenyls befinden.
3. Suraminanaloge Verbindungen (Formelschema 7: **12G**, **22**), die anstelle der 3-Amino-4-methyl-benzoessäure die 3-Amino-4-phenyl-benzoessäure enthalten.

Die Modellverbindungen (Typ 1) sowie deren Vorstufen (**3**, **4**, **6A-B**, **7A-B**) sind bekannte Verbindungen⁴⁰⁾. Ihre Strukturformeln wurden an Hand von NMR-Spektren bestätigt, ihre Äquivalentmasse titrimetrisch ermittelt.

Für die Synthesen der Analoga vom Typ 2 und 3 wurden Isomere der Nitrobiphenylcarbonsäure als Ausgangsstoffe benötigt. Diese sind bekannte Verbindungen (**14 A-G**). Sie wurden nach bekannten Methoden synthetisiert. Zur N-Acylierung von 1-Naphthylamin-4,6,8-trisulfonsäure (**1B**) wurden die Säurechloride (**9A-G**) aus den entsprechenden Nitrobiphenylcarbonsäuren synthetisiert.

Diese N-Acylierung verlief in keinem Fall vollständig. Die Säurechloride wurden während der Reaktionen in erheblichem Umfang hydrolysiert. Die entstandenen Nitrobiphenylcarbonsäuren fielen während der Reaktion aus. Eine Abtrennung der Produkte von dem Edukt (**1B**) und den Verunreinigungen gelang durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Isopropanol/Ammoniak als Elutionsmittel. Beim Einengen der Eluate fielen Ammoniumsalze von **10A-G** an. Diese wurden in die entsprechenden Natriumsalze (**10A-G**) überführt. Diese so erhaltenen Nitroverbindungen wurden katalytisch mit Pd/C in wäßriger Lösung unter Normaldruck und bei Raumtemperatur zu den entsprechenden Aminoderivaten (**11A-D**, **F-G**) reduziert. Eine Ausnahme ist

die Reduktion von **10E**, hier kommt es während der Hydrierung zu einer Spaltung der Amidbindung (Formelschema 6). Eines der Spaltprodukte war **1B**. Das andere Spaltprodukt wurde durch das Massenspektrum und den Schmelzpunkt als 5-H-Phenanthridin-6-on (2'-Aminobiphenyl-2-carbonsäure-lactam)¹⁵⁾ (**28**) identifiziert. Zur Synthese eines Analogens vom Typ 3 wurde die Aminoverbindung (**11G**) noch zusätzlich mit 3-Nitrobenzoylchlorid (**2B**) acyliert. Die Reaktion verlief schnell und vollständig. Das Produkt (**20**) wurde wie oben beschrieben zu dem aromatischen Amin (**21**) reduziert. Die Endstufe der Reaktion war eine Umsetzung von allen Reduktionsprodukten mit Phosgen zu den entsprechenden symmetrisch disubstituierten Harnstoffderivaten, den suraminanalogen Verbindungen (**5**, **8A-B**, **12A-D,F-G**, **22**). Die Apparatur zur Phosgenylierung unter pH-Stat-Bedingung (Abb.4) wird beschrieben.

Die Struktur aller hergestellten Verbindungen wurde durch IR- und ¹H-NMR-spektroskopisch gesichert. Die Reinheit wurde dc und titrimetrisch überprüft.

Dieser Arbeit wurde im Rahmen des WHO-Filariose-Bekämpfungsprogramms (WHO-Projekt-Nr.: T16/181/F3/30 ID:770387) durchgeführt und von der WHO in Genf unterstützt.

Die biologische Prüfung der in dieser Arbeit hergestellten Substanzen wurde von Herrn Dr. D. Düwel, Leiter der Abteilung Helminthologie der Farbwerke Hoechst AG, Frankfurt, durchgeführt.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden folgende Substanzen synthetisiert :
(mit Literaturstellen versehene Substanzen sind bereits bekannt)

8-(4-Nitrobenzamido)-1,3,6-naphthalintrisulfonsäure-trinatriumsalz⁴⁰⁾ (3)

8-(4-Aminobenzamido)-1,3,6-naphthalintrisulfonsäure-trinatriumsalz⁴⁰⁾ (4)

8,8'-(Carbonylbis(imino-4,1-phenylencarbonylimino))bis(1,3,6-naphthalintrisulfonsäure)-hexanatriumsalz⁴⁰⁾ (5)*

8-(4-(4-Nitrobenzamido)-benzamido)-1,3,6-naphthalintrisulfonsäure-trinatriumsalz⁴⁰⁾ (6A)

8-(4-(4-Aminobenzamido)-benzamido)-1,3,6-naphthalintrisulfonsäure-trinatriumsalz⁴⁰⁾ (7A)

8,8'-(Carbonylbis(imino-4,1-phenylencarbonylimino(4,1-phenylen)carbonylimino))bis(1,3,6-naphthalintrisulfonsäure)-hexanatriumsalz⁴⁰⁾ (8A)*

8-(4-(3-Nitrobenzamido)-benzamido)-1,3,6-naphthalintrisulfonsäure-trinatriumsalz⁴⁰⁾ (6B)

8-(4-(3-Aminobenzamido)-benzamido)-1,3,6-naphthalintrisulfonsäure-trinatriumsalz⁴⁰⁾ (7B)

8,8'-(Carbonylbis(imino-3,1-phenylencarbonylimino(4,1-phenylen)carbonylimino))bis(1,3,6-naphthalintrisulfonsäure)-hexanatriumsalz⁴⁰⁾ (8B)*

4-Jodbenzoesäureethylester³⁹⁾ (15A)

4-(3-Nitrophenyl)-benzoesäureethylester^{3,27)} (13B)

4-(3-Nitrophenyl)-benzoesäure^{3,19,27)} (14B)

4-(3-Nitrophenyl)-benzoylchlorid (9B)

8-(4-(3-Nitrophenyl)-benzamido)-1,3,5-naphthalintrisulfonsäure-trinatriumsalz (10B)

8-(4-(3-Aminophenyl)-benzamido)-1,3,5-naphthalintrisulfonsäure-trinatriumsalz (11B)

8,8'-(Carbonylbis(imino-3,1-phenylen(4,1-phenylen)carbonylimino))-bis(1,3,5-naphthalintrisulfonsäure)-hexanatriumsalz (12B)*

(4-(4-Nitrophenyl)-phenyl)-methylketon¹²⁾ (18C)

4-(4-Nitrophenyl)-benzoesäure¹²⁾ (14C)

4-(4-Nitrophenyl)-benzoylchlorid²³⁾ (9C)

8-(4-(4-Nitrophenyl)-benzamido)-1,3,5-naphthalintrisulfonsäure-trinatriumsalz (10C)

8-(4-(4-Aminophenyl)-benzamido)-1,3,5-naphthalintrisulfonsäure-trinatriumsalz (11C)

8,8'-(Carbonylbis(imino-4,1-phenylen(4,1-phenylen)carbonylimino))-bis(1,3,5-naphthalintrisulfonsäure)-hexanatriumsalz (12C)*

(4-(2-Nitrophenyl)-phenyl)-methylketon¹²⁾ (18A)

4-(2-Nitrophenyl)-benzoesäure¹²⁾ (14A)

4-(2-Nitrophenyl)-benzoylchlorid²³⁾ (9A)

8-(4-(2-Nitrophenyl)-benzamido)-1,3,5-naphthalintrisulfonsäure-trinatriumsalz (10A)

8-(4-(2-Aminophenyl)-benzamido)-1,3,5-naphthalintrisulfonsäure-trinatriumsalz (11A)

8,8-(Carbonylbis(imino-2,1-phenylen(4,1-phenylen)carbonylimino))-bis(1,3,5-naphthalintrisulfonsäure)-hexanatriumsalz (12A)*

2-(2-Nitrophenyl)-benzoesäure^{15,28)} (14E)

2-(2-Nitrophenyl)-benzoylchlorid⁵¹⁾ (9E)

8-(2-(2-Nitrophenyl)-benzamido)-1,3,5-naphthalintrisulfonsäure-trinatriumsalz (10E)

5-H-Phananthridin-6-on (28)

2-(4-Nitrophenyl)-benzoesäure^{15,28)} (14F)

2-(4-Nitrophenyl)-benzoylchlorid²³⁾ (9F)

8-(2-(4-Nitrophenyl)-benzamido)-1,3,5-naphthalintrisulfonsäure-trinatriumsalz (10F)

8-(2-(4-Aminophenyl)-benzamido)-1,3,5-naphthalintrisulfonsäure-trinatriumsalz (11F)

8,8'-(Carbonylbis(imino-4,1-phenylen(2,1-phenylen)carbonylimino))-bis(1,3,5-naphthalintrisulfonsäure)-hexanatriumsalz (12F)*

3-Jodbenzoesäureethylester³⁹⁾ (15B)

3-(2-Nitrophenyl)-benzoesäureethylester¹⁾ (13D)

3-(2-Nitrophenyl)-benzoesäure¹⁾ (14D)

3-(2-Nitrophenyl)-benzoylchlorid¹⁾ (9D)

8-(3-(2-Nitrophenyl)-benzamido)-1,3,5-naphthalintrisulfonsäure-trinatriumsalz (10D)

8-(3-(2-Aminophenyl)-benzamido)-1,3,5-naphthalintrisulfonsäure-trinatriumsalz (11D)

8,8'-(Carbonylbis-(imino-2,1-phenylen(3,1-phenylen)carbonylimino))-bis(1,3,5-naphthalintrisulfonsäure)-hexanatriumsalz (12D)*

3-Nitro-4-phenyl-toluol^{11,24)} (25)

4-Brom-3-nitro-benzoesäure⁵⁰⁾ (27)

4-Brom-3-nitro-benzoesäureethylester⁵⁰⁾ (26)

3-Nitro-4-phenyl-benzoesäureethylester (13G)

3-Nitro-4-phenyl-benzoesäure¹⁷⁾ (14G)

3-Nitro-4-phenyl-benzoylchlorid (9G)

8-(3-Nitro-4-phenyl-benzamido)-1,3,5-naphthalintrisulfonsäure-trinatriumsalz (10G)

8-(3-Amino-4-phenyl-benzamido)-1,3,5-naphthalintrisulfonsäure-trinatriumsalz (11G)

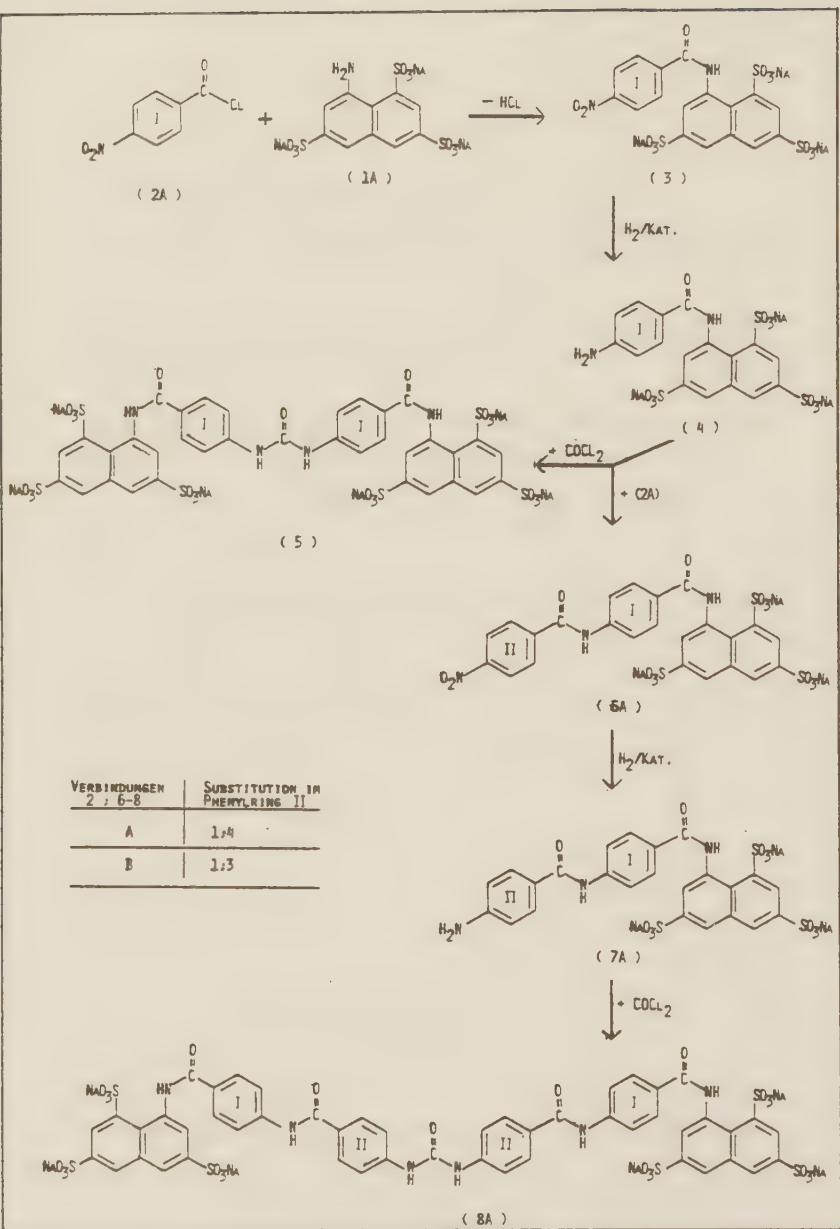
8,8'-(Carbonylbis(imino(4-phenyl-3,1-phenylen)carbonylimino))-bis(1,3,5-naphthalintrisulfonsäure)-hexanatriumsalz (12G)*

8-(3-(3-Nitrobenzamido)-4-phenyl-benzamido)-1,3,5-naphthalintrisulfonsäure-trinatriumsalz (20)

8-(3-(3-Aminobenzamido)-4-phenyl-benzamido)-1,3,5-naphthalintrisulfonsäure-trinatriumsalz (21)

8,8'-(Carbonylbis(imino-3,1-phenylencarbonylimino(4-phenyl-3,1-phenylen)-carbonylimino))bis(1,3,5-naphthalintrisulfonsäure)-hexanatriumsalz (22)*

*) Nomenklatur nach Chemical Abstracts, Substance Index, 97 (1982)



Schema 1: Synthese von Modellverbindungen (Suraminanaloge vom Typ 1)

4. CHEMISCH-THEORETISCHER TEIL

4.1. SYNTHESE VON MODELLVERBINDUNGEN (SURAMINANALOGA VOM TYP 1)

Suramin ist, wie bekannt, ein Harnstoffderivat. Die in dieser Arbeit beschriebenen Suraminanaloga wurden nach den bekannten Verfahren der Suraminsynthese⁴⁰⁾ hergestellt. Der Synthese-Weg besteht allgemein aus 3 Schritten:

1. **N-Acylierung:** Das Naphthylamin wird mit Nitrobenzoylchlorid acyliert.
2. **Hydrierung:** Das Acylierungsprodukt wird katalytisch zu dem entsprechenden Amin reduziert.
3. **Phosgenylierung:** Das Hydrierungsprodukt wird mit Phosgen zu einem symmetrisch disubstituierten Harnstoffderivat umgesetzt.

Zum Beginn dieser Arbeit wurden einige der bekannten Suraminanaloga⁴⁰⁾ als Modellverbindungen hiernach synthetisiert.

Im Formelschema 1 ist das Beispiel zur Synthese von 8,8'-(Carbonylbis-(imino-4,1-phenylencarbonylimino(4,1-phenylen)carbonylimino))bis(1,3,6-naphthalintrisulfonsäure)-hexanatriumsalz (**8A**) stellenvertretend wiedergegeben. Wie zu erkennen ist, müssen die obengenannten Reaktionen durchgeführt werden:

1. N-Acylierung der 1-Naphthylamin-3,6,8-trisulfonsäure (**1A**) mit 4-Nitrobenzoylchlorid (**2A**) zu **3**.
2. Reduktion des aromatischen Nitroderivats (**3**) zum Aminoderivat (**4**).
3. Erneute N-Acylierung des aromatischen Aminoderivats (**4**) mit **2A** zu **6A**.
4. Reduktion des neu erhaltenen Nitroderivats (**6A**) zum Aminoderivat (**7A**).
5. Umsetzung der Aminoderivate (**4** und **7A**) mit Phosgen zu den entsprechenden symmetrisch disubstituierten Harnstoffderivaten (**5** und **8A**).

4.1.1. N-ACYLIERUNG VON 1-NAPHTHYLAMIN-3,6,8-TRISULFONSÄURE (1A) MIT 4-NITROBENZOYLCHLORID (2A)

Am Anfang wurde die Reaktion durch Zugabe von festem Nitrobenzoylchlorid (2A) in die wäßrige Lösung des Amins (1A) bei 80° C durchgeführt, wobei der pH konstant auf pH 7 (Glaselektrode) gehalten wurde. Die Reaktion war durchführbar, da 2A bei 79°C schmilzt. Zur Acylierung von 1 mol des Amins wurden in der Regel 2-3 mol Säurechlorid eingesetzt. Die Reaktion wurde dc verfolgt. Substanz 1A gab eine grüne leuchtende Fluoreszenz unter UV und ließ sich chemisch qualitativ auf der DC-Platte mit Ehrlichs-Sprühreagenz als gelber Farbstoff detektieren.

In Abb.1 ist das 250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (D₆-DMSO) von 8-(4-Nitrobenzamido)-1,3,6-naphthalintrisulfonsäure-trinatriumsalz (3) wiedergegeben. Das bei tiefstem Feld (12,77 ppm) mit D₂O + CF₃COOD austauschbare Singulett entspricht einem Säureamidproton. In dem Aromatenbereich sind die Signale für 8 Protonen registriert. Mit der gespreizten Aufnahme (Abb.1a) des Aromatenbereiches lassen sich 4 Dubletts (4 x 1H) mit einer Kopplungskonstante J = 1,8 Hz und 2 Dubletts (2 x 2H) mit einer Kopplungskonstante J = 8,7 Hz deutlich erkennen.

Wie bekannt, verursacht eine elektronenziehende Gruppe (hier die SO₃-Gruppe) eine Verminderung der Abschirmung der Protonen des Benzolringes, woraus eine paramagnetische Verschiebung der Protonen (Tiefeldverschiebung) resultiert. Für diesen Effekt gilt die Regel ortho > para > meta. Umgekehrt verursacht eine elektronenschiebende Gruppe (hier die NHR-Gruppe) eine Hochfeldverschiebung der Protonen, auch hier gilt die Regel ortho > para > meta. Demzufolge muß das Signal von Proton H-2 der Naphthalintrisulfonsäure, das in seinen beiden ortho-Stellungen eine SO₃-Gruppe hat, bei tieferem Feld (8,58 ppm) als Proton H-4 (8,48 ppm) erscheinen, das in seiner ortho- und para-Stellung je eine SO₃-Gruppe hat. Jedes dieser beiden Protonen koppelt miteinander (Meta-Kopplung, J=1,9 Hz) und ergibt jeweils 1 Dublett. Das Proton H-5, das in seiner ortho-Stellung eine elektronenziehende und in der para-Stellung eine elektronenschiebende Gruppe hat, muß auch demzufolge bei höherem Feld (8,16 ppm) als H-4 erscheinen. Dieses koppelt mit Proton H-7 (Meta-Kopplung) und ergibt ein Dublett (J=1,9 Hz). Das Proton H-7, das in seiner ortho-Stellung eine elektronenschiebende Gruppe hat, erscheint bei höherem Feld (8,04 ppm) als H-5. Es erscheint wegen der

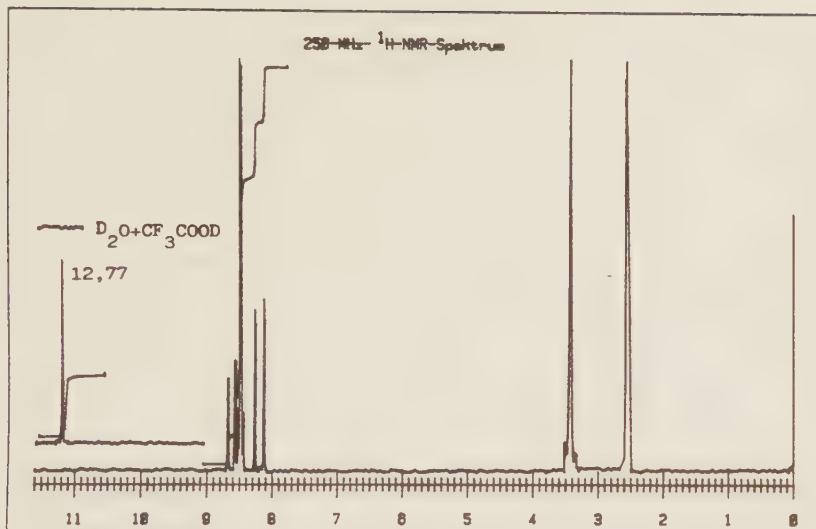


Abbildung 1: Spektrum von 3 (d_6 -DMSO)

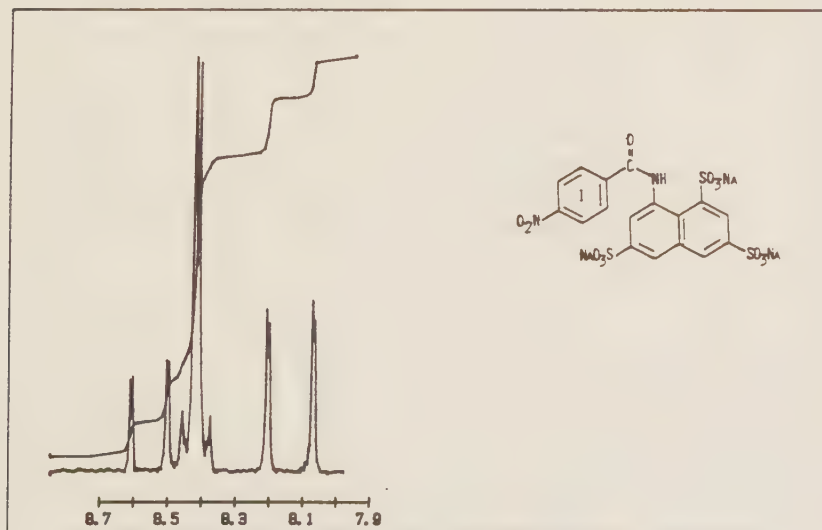


Abbildung 1a: Ausschnitt aus der gespreizten Aufnahme der Abb.1

Meta-Kopplung mit Proton H-5 als ein Dublett.

Die beiden Dubletts ($2 \times 2H$) mit einer Kopplungskonstante $J=8,7$ Hz sind die typische Mustersignale (Double Dublett des AA'-BB' Systems) der 4 Protonen der para-disubstituierten Benzole. Die Protonen H-3' und H-5' bilden den AA'-Teil (8,42 ppm) und die Protonen H-2' und H-6' bilden den BB'-Teil (8,37 ppm) des Systems.

Das IR-Spektrum dieser Substanz zeigt bei 1680 cm^{-1} und 1510 cm^{-1} für Amide charakteristische Absorptionsbanden. Bei 1350 cm^{-1} und 1520 cm^{-1} sind die Valenzschwingungen der NO_2 -Gruppe auch deutlich zu erkennen.

4.1.2. HYDRIERUNG VON 8-(4-NITROBENZAMIDO)-1,3,6-NAPHTHALINTRISULFON-SÄURE-TRINATRIUMSALZ⁴⁰⁾ (3)

Die Hydrierung dieser Verbindung (3) erfolgte in wäßriger Lösung unter Zusatz von Pd/C (10%) als Katalysator unter Normaldruck bei Raumtemperatur^{36,37)}. Das Ende der Reaktion ließ sich daran erkennen, daß kein Wasserstoffverbrauch mehr registriert wurde. Das entstandene aromatische Amin (4) ließ sich dc gut neben dem Nitroprodukt nachweisen. Abb.2 und Abb.2a zeigen das $250\text{-MHz-}^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ($\text{D}_6\text{-DMSO}$) von 8-(4-Aminobenzamido)-1,3,6-naphthalintrisulfonsäure-trinatriumsalz (4). Das mit $\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{COOD}$ austauschbare Singulett (1H) des Amidprotons (12,14 ppm) ist im Vergleich zum Edukt (3) zu höherem Feld verschoben, da der elektronenziehende Effekt der Carbonylgruppe des Amids durch die entstandene NH_2 -Gruppe in para-Stellung etwas kompensiert wird. Das mit D_2O austauschbare Singulett (2H) bei 5,58 ppm repräsentiert das Signal für die beiden entstandenen Aminprotonen.

Die 4 Dubletts ($J=1,9$ Hz) von den 4 Protonen der Naphthalintrisulfonsäure verändern erwartungsgemäß kaum ihre Lage: Proton H-2 bei 8,56 ppm, H-4 bei 8,44 ppm, H-5 bei 8,11 ppm und H-7 bei 7,92 ppm.

Durch die entstandene elektronenschiebende NH_2 -Gruppe wurde eine verstärkte Abschirmung der Protonen des Benzolringes verursacht und erwartungsgemäß ist eine Hochfeldverschiebung der Double Dubletts des AA'-BB' Systems für die 4 Protonen des para-disubstituierten Benzolringes registriert worden. Der AA'-Teil (Protonen H-3' und H-5') erscheint bei 6,59 ppm (Edukt: 8,42 ppm). Der BB'-Teil (Protonen H-2' und H-6') erscheint bei 7,90 ppm (Edukt: 8,37 ppm) und wird durch das Signal des Protons H-7 teilweise überdeckt.

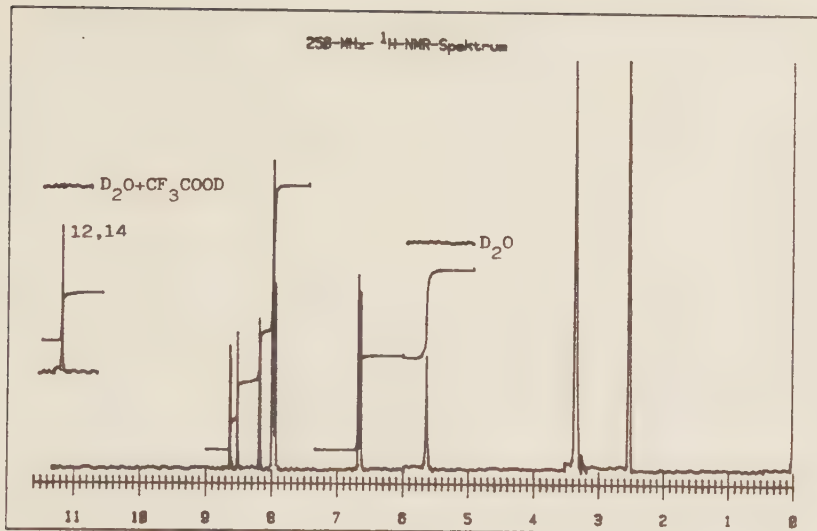


Abbildung 2: Spektrum von 4 (d_6 -DMSO)

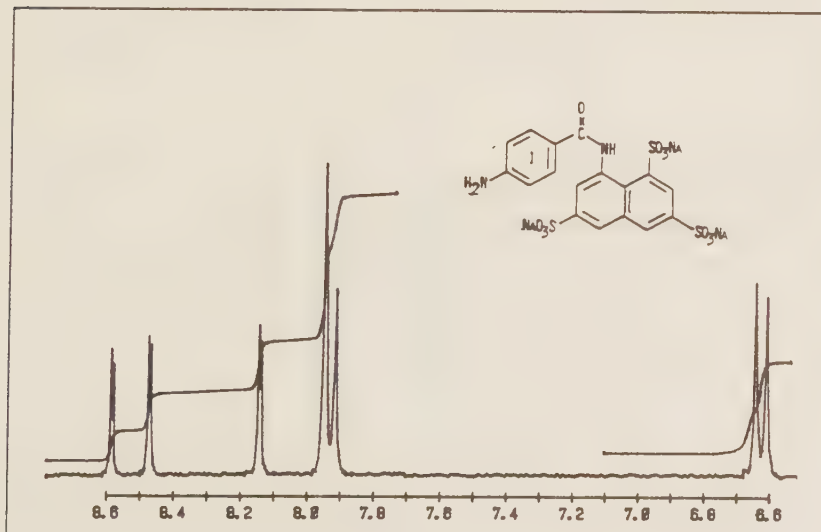


Abbildung 2a: Ausschnitt aus der gespreizten Aufnahme der Abbildung 2

4.1.3. N-ACYLIERUNG VON 8-(4-AMINOBENZAMIDO)-1,3,6-NAPHTHALINTRISULFON-SÄURE-TRINATRIUMSALZ⁴⁰⁾ (4) UNTER PH-STAT-BEDINGUNGEN

Im Unterschied zu der unter 4.1.1. beschriebenen Acylierung wurde hier das in Toluol gelöste Säurechlorid bei Raumtemperatur langsam in eine wäßrige Lösung des Amins getropft, wobei der pH durch automatischen Zusatz von Natronlauge (pH-Stat-Apparatur, Abb.4) konstant auf pH 7 gehalten wurde.

Die pH-Stat-Apparatur wurde von Herrn Prof. Dr. P. Nickel für den Arbeitskreis entworfen. Sie besteht aus einem Grenzwert-Gerät (Metrohm, E 561/2), das mit einem Magnet-Ventil (Bürkert, Typ.117A) verbunden ist. Eine Glaselektrode ist an dem pH-Meter angeschlossen. Die Zugabe von NaOH aus der Bürette in den Reaktionsansatz wird durch das Magnetventil reguliert. An dem Grenzwert-Gerät wird der pH-Sollwert eingestellt. Unterschreitet der pH-Wert des Reaktionsansatzes den eingestellten Sollwert, öffnet sich automatisch das Magnetventil und aus der Bürette läuft so lange NaOH in den Reaktionsansatz, bis der eingestellte pH-Sollwert erreicht ist. Es besteht auch die Möglichkeit, die Zugabe von NaOH manuell zu steuern. Ferner kann diese Apparatur an den Schreiber eines Potentiographen (z.B. Metrohm E 536) angeschlossen werden.

Die gelungene Acylierung wurde wieder durch das 250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (D₆-DMSO) von 8-(4-(4-Nitrobenzamido)-benzamido)-1,3,6-naphthalintrisulfonsäure-trinatriumsalz (6A) bestätigt (Abb.3). Es zeigt jetzt deutlich bei tieferem Feld zwei mit D₂O + CF₃COOD austauschbare Singulets der Amidprotonen. Das bereits vorhandene Amidproton erscheint immer noch bei tiefstem Feld (12,51 ppm), das neu entstandene Amidproton erscheint bei 10,84 ppm. In dem Aromatenbereich sind Signale für 12 Protonen gegeben. Auf der gespreizten Aufnahme (Abb.3a) dieses Bereiches läßt sich erkennen, daß außer den bereits im Edukt vorhandenen Signalen noch zusätzlich 1 Double Dublett (2x2H) des AA'-BB' Systems registriert wurde, das den vier Protonen des neu dazu gekommenen para-disubstituierten Benzolringes zuzuordnen ist.

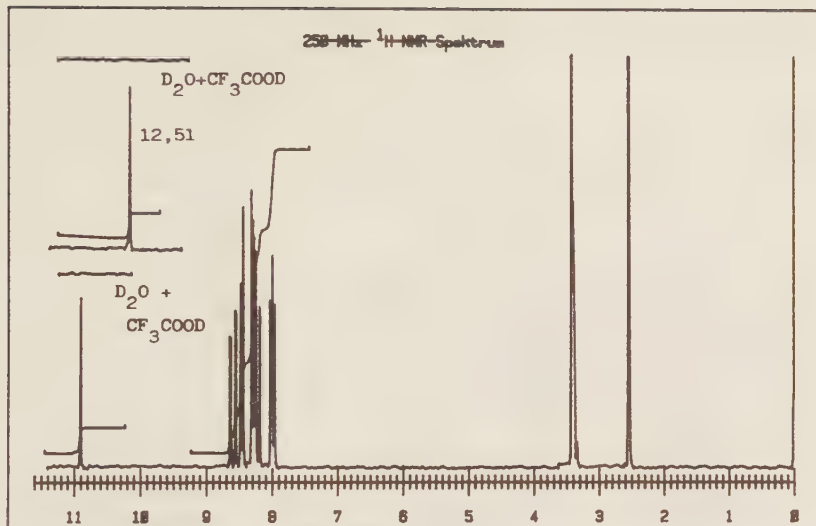


Abbildung 3: Spektrum von 6A (d_6 -DMSO)

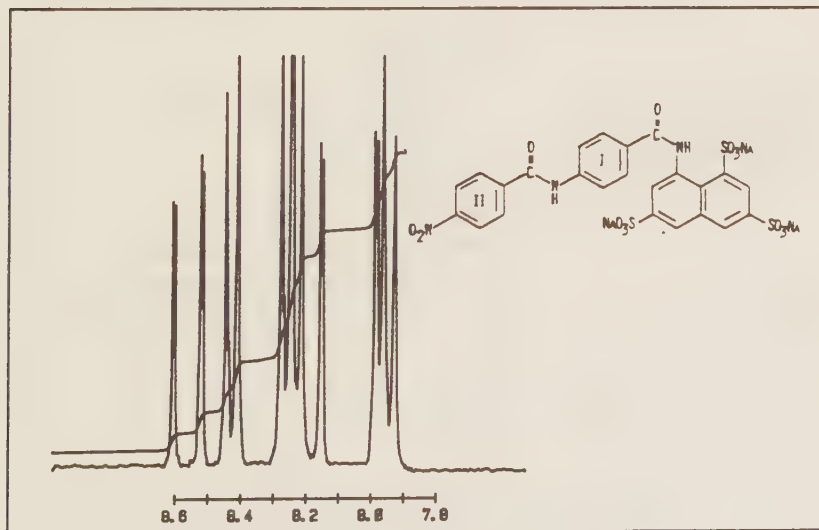
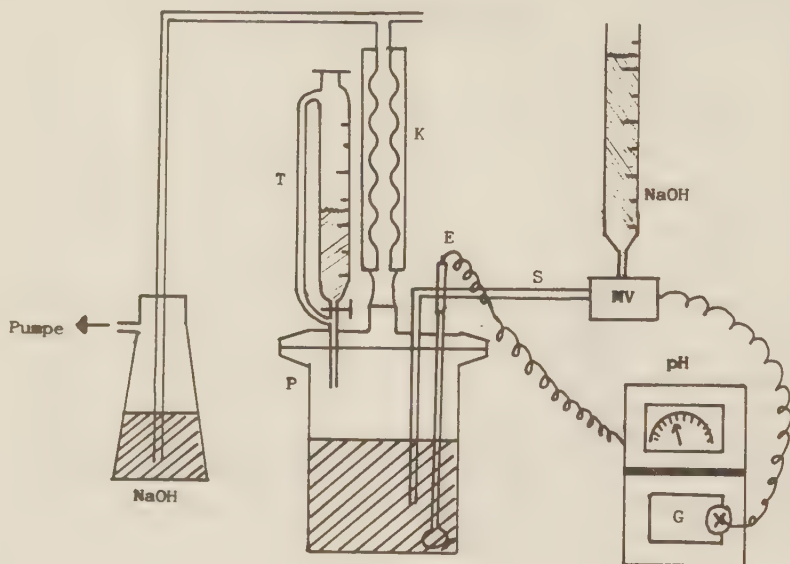


Abbildung 3a: Ausschnitt aus der gespreizten Aufnahme der Abbildung 3



Planschliffapparatur
zur Phosgenylierung
unter pH-Stat-Bedingung

pH: pH-Meter
 MV: Magnat-Ventil
 G: Grenzwert-Schalter
 E: Glas-Elektrode
 K: Rückflußkühler
 S: NaOH-Zufuhr-Schlauch
 P: Schmizo-Planschliff-Apparatur
 T: Tropftrichter mit Druckausgleich

Abbildung 4

4.1.4. SYNTHESE VON 8,8'-(CARBONYLBIS(IMINO-4,1-PHENYLENCARBONYLIMINO-
(4,1-PHENYLENCARBONYLIMINO))BIS(1,3,6-NAPHTHALINTRISULFONSÄURE)-
HEXANATRIUMSALZ⁴⁰) (8A)

Die Synthese dieses symmetrisch disubstituierten Harnstoffderivates (8A) erfolgte durch Umsetzung einer aromatischen Aminoverbindung (7A) mit gasförmigem Phosgen⁴⁰. 7A wurde durch Hydrierung (4.1.2.) von 6A erhalten.

Da bei der Arbeit mit Phosgen-Gas eine absolut dichte und komplizierte Apparatur und erhöhte Vorsichtsmaßnahmen unbedingt erforderlich sind, wurde hier eine Lösung von Phosgen in Toluol eingesetzt. Wegen der Toxizität des Phosgens wurde diese Reaktion in einer geschlossenen Apparatur durchgeführt (s. Abb.4). Als Reaktionsgefäß wurde die Schmizo-Planschliffapparatur gewählt, die sich aus einem dickwandigen, zylinderförmigen Gefäß (500 ml) und einem dazugehörigen Glasdeckel mit fünf angebrachten Normschliffen zusammensetzt. Beide Teile besitzen einen 12 mm breiten Planschliff mit eingefräster Rille für eine O-förmige Ringdichtung und werden durch eine spezielle Spannvorrichtung dicht miteinander verbunden. Diese Apparatur wird mit einem Tropftrichter mit Druckausgleich und einem Rückflußkühler ausgestattet. Das obere Ende des Rückflußkühlers ist mit einem T-Rohr versehen, dessen eines Ende offen ist. Das andere Ende ist über eine zwischengeschaltete, mit 2 N NaOH gefüllte Waschflasche an eine Wasserstrahlpumpe angeschlossen. Eventuell entweichendes Phosgen wird in der NaOH-Vorlage hydrolysiert.

Die Reaktion wurde wie die Acylierungen unter pH-Stat-Bedingungen (4.1.3.) durchgeführt. Das Amin wurde in Wasser gelöst und der pH des Reaktionsansatzes durch automatische Zugabe von Natronlauge auf pH 7 konstant gehalten. Unter kräftigem Rühren wurde eine Lösung von Phosgen in Toluol aus dem Tropftrichter zugetropft. Zur Umsetzung von 1 mmol des Amins wurden 2-3 mmol Phosgen eingesetzt. Die Umsetzung wurde dc verfolgt. Diese Methode ist vorteilhafter als die mit Phosgen-Gas, da zur vollständigen Umsetzung ein geringerer Phosgen-Überschuß benötigt wird. Die Probeentnahme während der Reaktion zur DC-Kontrolle erfordert auch keine umständlichen Vorsichtsmaßnahmen. Mit dieser Methode wurden die Modellverbindungen (6, 8A-B) synthetisiert.

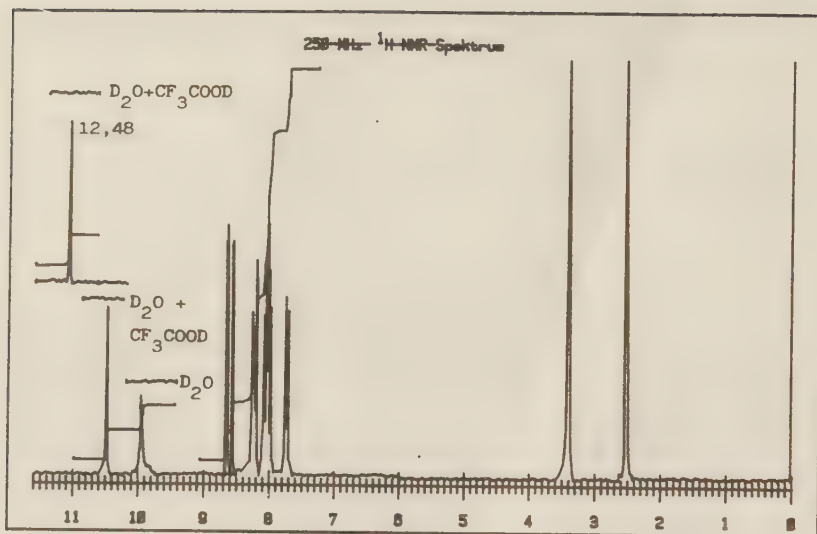


Abbildung 5: Spektrum von **8A** (d_6 -DMSO)

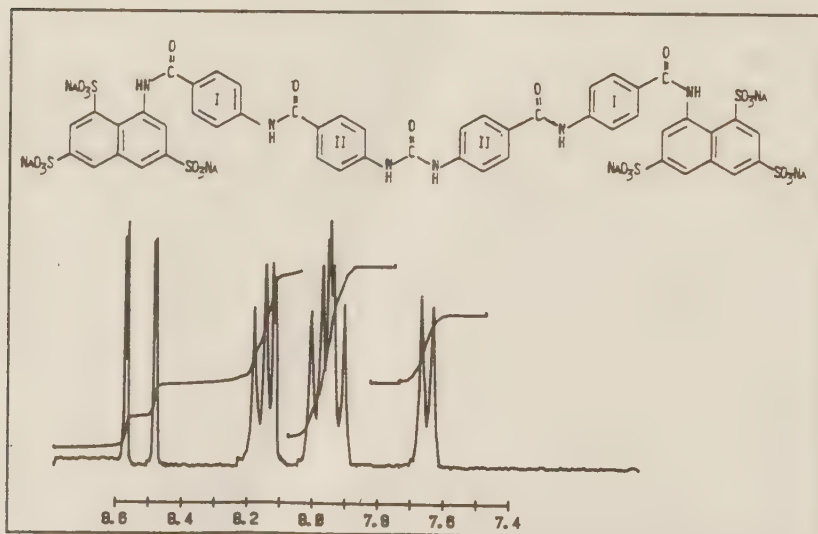
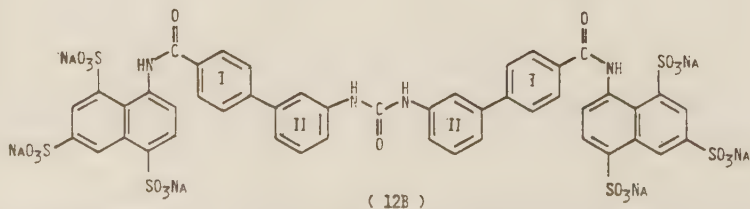
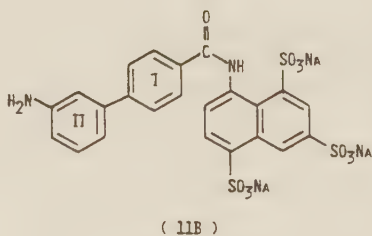
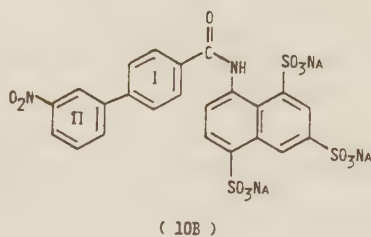
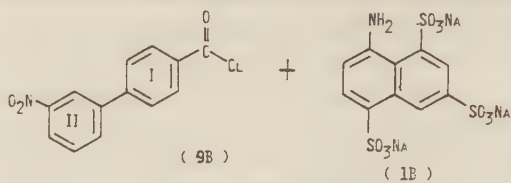


Abbildung 5a: Ausschnitt aus der gespreizten Aufnahme der Abbildung 5

Abb.5 zeigt das 250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum (D_6 -DMSO) von Verbindung **8A**, das stellvertretend für alle Modellverbindungen diskutiert werden soll. Wegen der Symmetrie des Moleküls in Bezug auf die zentrale Carbonylgruppe ergeben entsprechende Protonen der beiden Hälften jeweils identische Resonanzsignale. Im Vergleich zum Edukt (**7A**) ist bei tieferem Feld (9,89 ppm) zusätzlich ein breites Singulett zu beobachten, das den Ureylenprotonen zuzuordnen ist. Dieses ist nach dem Austausch mit D_2O nicht mehr festzustellen. Die beiden mit $\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{COOD}$ austauschbaren Singulettts der beiden Amidprotonen erscheinen immer noch bei tieferem Feld (12,48 ppm und 10,41 ppm). Die Signale der anderen 12 Protonen erscheinen in dem Aromatenbereich. Auf einer gespreizten Aufnahme (Abb.5a) dieses Bereiches lassen sich folgende Signale erkennen:

1. 4 Dubletts (4 x 1H) mit einer Kopplungskonstante von 1,9 Hz. Diese müssen den 4 Protonen der Naphthalintrisulfonsäure zugeordnet werden (**4.1.1.** und **4.1.2.**): Proton H-2 bei 8,59 ppm, H-4 bei 8,49 ppm, H-5 bei 8,14 ppm und H-7 bei 7,97 ppm.
2. 4 Dubletts (4 x 2H, 2 Double Dubletts) mit einer Kopplungskonstante von 8,7 Hz. Diese ergeben die typischen Signale für 8 Protonen von 2 para-disubstituierten Benzolen (2 x AA'-BB' Systeme) und bestätigen das Vorliegen der beiden para-disubstituierten Benzolringe. Die Protonen H-2' und H-6' bilden den AA'-Teil (8,18 ppm) des ersten Systems, den BB'-Teil (7,93 ppm) bilden die Protonen H-3' und H-5'. Die Protonen H-2'' und H-6'' bilden den AA''-Teil (8,02 ppm) des 2. Systems und erscheinen bei 8,02 ppm. Die Protonen H-3'' und H-5'' bilden den dazugehörigen BB''-Teil und erscheinen bei 7,67 ppm.



VERBINDUNG 9 - 14	SUBSTITUTION IN PHENYLRING	
	I	II
A	(1,4)	(1',2')
B	(1,4)	(1',3')
C	(1,4)	(1',4')
D	(1,3)	(1',2')
E	(1,2)	(1',2')
F	(1,2)	(1',4')

Formelschema 2: Synthese von Suraminanaloga vom Typ 2

4.2. SYNTHESE VON SURAMINANALOGEN VERBINDUNGEN VOM TYP 2

Die Synthese dieser Suraminanaloga wird an Hand der Verbindung 8,8'-(Carbonylbis(imino-3,1-phenyl(4,1-phenyl)carbonylimino))bis-(1,3,5-naphthalintrisulfonsäure)-hexanatriumsalz (12B) stellvertretend in Formelschema 2 skizziert.

Im Gegensatz zu der Synthese der Modellverbindungen (4.1.) wurde hier 1-Naphthylamin-4,6,8-trisulfonsäure (1B), ein Strukturisomer von 1A (Formelschema 1) eingesetzt und mit verschiedenen Strukturisomeren der Nitrobiphenylcarbonsäurechloride (9A-F) acyliert. Die Verknüpfungen der beiden Phenylringe des Biphenyls sind im Formelschema 2 tabellarisch angegeben. Die Nitrobiphenylcarbonsäurechloride wurden aus den entsprechenden Nitrobiphenylcarbonsäuren (14A-F, Formelschema 3, 4 und 5) synthetisiert. Es wurden folgende Reaktionen durchgeführt :

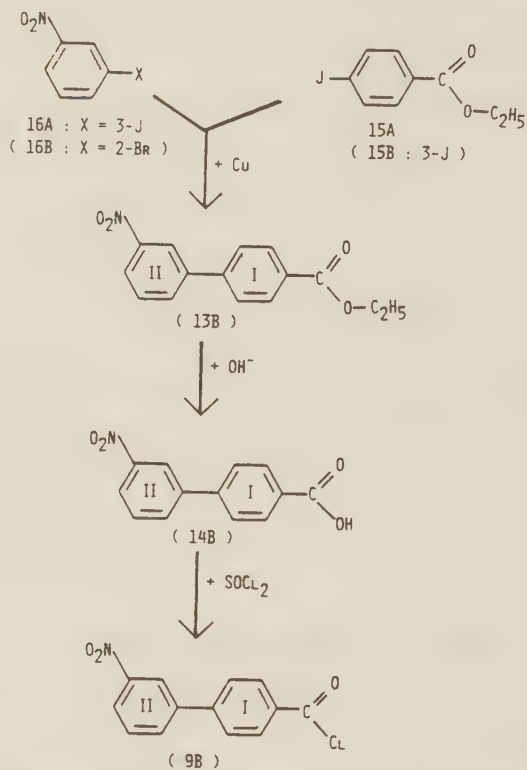
1. N-Acylierung von 1-Naphthylamin-4,6,8-trisulfonsäure (1B) mit 4-(3-Nitrophenyl)benzoylchlorid (9B).
2. Reduktion des Acylierungsproduktes (10B) zu dem entsprechenden Aminoderivat (11B).
3. Umsetzung des Aminoderivats mit Phosgen zu dem entsprechenden symmetrisch disubstituierten Harnstoffderivat (12B).

4.2.1. SYNTHESE VON NITROBIPHENYLCARBONSÄUREN

Es sind verschiedene Methoden zur Herstellung von Nitrobiphenylcarbonsäuren in der Literatur beschrieben worden. Die Wahl der jeweiligen Synthesemethode richtete sich im wesentlichen nach der Lage der beiden Substituenten, der NO_2 - und der COOH -Gruppe, und der Verfügbarkeit der Ausgangssubstanzen. Die im Rahmen dieser Arbeit hergestellten Nitrobiphenylcarbonsäuren sind bekannte Verbindungen. NMR- und Massenspektren bestätigen die in der Literatur angegebenen Strukturen.

Folgende Verfahren wurden ausprobiert:

1. Ullmann-Biaryl-Synthese (4.2.1.1.).
2. Oxidation von Methylbiphenylketon (4.2.1.2.).
3. Nitrierung der Biphenylcarbonsäure (4.2.1.3.).



Formelschema 3

4.2.1.1. DARSTELLUNG VON NITROBIPHENYLCARBONSÄUREN DURCH ULLMANN-BIARYL-SYNTHESE

R. Adam und T.L. Cairns¹⁾ haben durch Zusammenschmelzen von 2-Bromnitrobenzol (**16B**) und 3-Jodbenzoesäureethylester (**15B**) bis 215°C und Zugabe von aktivierter Kupferbronze⁶⁾ 3-(2-Nitrophenyl)-benzoesäure (**14D**) erhalten. Wie im Formelschema 3 skizziert, erfolgte die Synthese von 4-(3-Nitrophenyl)-benzoesäure (**14B**)^{3,19,27)} nach derselben Methode. Ausgangsstoffe waren 3-Jodnitrobenzol (**16A**) und 4-Jodbenzoesäureethylester (**15A**). Zur Synthese von **14B** müssen als Ausgangsstoffe zwei Jodverbindungen verwendet werden. Wurde einer der Reaktionspartner zu dieser Synthese als Brom- statt als Jodverbindung verwendet, dann reagierten sie miteinander sehr langsam und unvollständig. Es entstand mehr symmetrisches Ullmannprodukt aus der Jodverbindung als aus der Bromverbindung, das gewünschte Produkt entstand in sehr geringer Ausbeute. Zur Bestätigung der in der Literatur angegebenen Struktur des gewünschten unsymmetrischen Ullmannprodukts werden hier das Massenspektrum und das 250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (D₆-DMSO) von der Verbindung **14B** stellenvertretend für die restlichen Nitrobiphenylcarbonsäuren (**14A**, **C-G**) erläutert. Bei allen Verbindungen sind deshalb im experimentellen Teil (6.4.) auch NMR- und MS-Daten angegeben.

Abbildung 6 zeigt das Massenspektrum von **14B**. Aus diesem Spektrum läßt sich der Molpeak als Basispeak $m/z = 243$ (Intensität = 100%) erkennen. Nach successiver Abspaltung der Nitro- und der COOH-Gruppe ergibt sich als Hauptfragmentpeak $m/z = 152$ ($C_{12}H_8$)^{·+}, der typisch für Biphenyl-derivate⁴⁷⁾ ist. Diese Fragmentierungen erfolgen entweder zuerst durch NO₂-($m/z = 197$) und anschließende OH-($m/z = 180$)-Abspaltung oder, auf umgekehrtem Weg, zuerst durch die OH-($m/z = 226$) und dann durch die NO₂-($m/z = 180$)-Abspaltung, die anschließende CO-Eliminierung bildet dann den Hauptfragmentpeak $m/z = 152$ ($C_{12}H_8$)^{·+}.

Parallel hierzu laufen noch folgende Fragmentierungen ab:

Durch NO-Abspaltung aus dem Molpeak entsteht das Fragment $m/z=213$ von geringer Intensität (1,6 %). Dies weist darauf hin, daß die Nitrogruppe meta-ständig zum anderen Benzolring stehen muß. Das

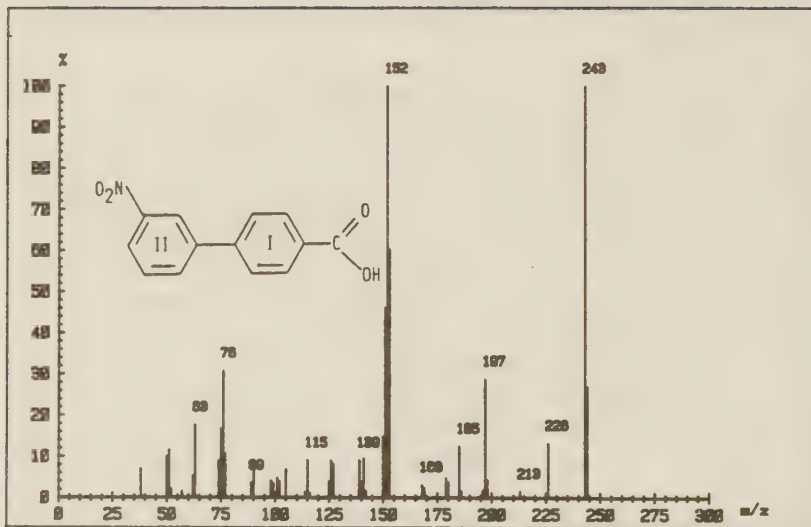


Abbildung 6: Massenspektrum von 14B

($M^+ - NO$)-Fragment aus p-Nitrobiphenylderivaten zeigt eine viel größere Intensität⁴⁷⁾. Das Massenspektrum von 4-(4-Nitrophenyl)-benzoesäure(14C) zeigt einen ($M^+ - NO$)-peak mit einer Intensität von 32,1%. Aus diesem Fragment ($m/z=213$) entsteht unter CO-Abspaltung zuerst das Fragment $m/z=185$, das weiter unter OH-Abspaltung das Fragment $m/z=168$ ($C_{12}H_8O$)⁺ bildet, das schließlich unter nochmaliger CO-Abspaltung das Fragment $m/z=140$ ($C_{11}H_8$)⁺ liefert.

Aus dem Hauptfragment $m/z=152$ entstehen stufenweise unter Kohlenwasserstoffabspaltung dann die Fragmente $m/z=139$ ($C_{11}H_7$)⁺, $m/z=126$ ($C_{10}H_6$)⁺, $m/z=115$ (C_9H_7)⁺, $m/z=90$ (C_7H_6)⁺ und schließlich das Fragment $m/z=76$ (C_6H_4)⁺, das bei Benzolderivaten üblich ist.

Ein "Ortho-Effekt"^{45,47,48)} wurde bei den 2-Nitrobiphenylcarbonsäuren (14A,D-E,G) beobachtet. Deswegen taucht das ($M-CO$)⁺-Fragment ($m/z=215$) zusätzlich bei diesen Verbindungen auf.

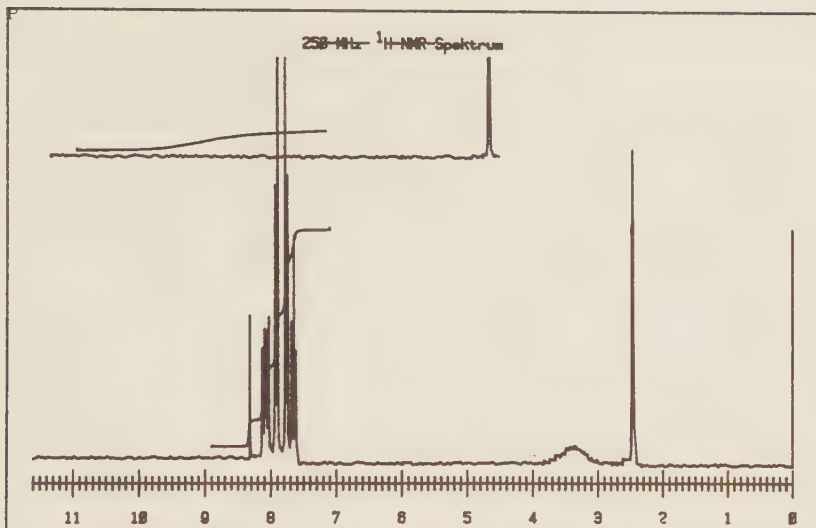


Abbildung 7: Spektrum von 14B (d_6 -DMSO)

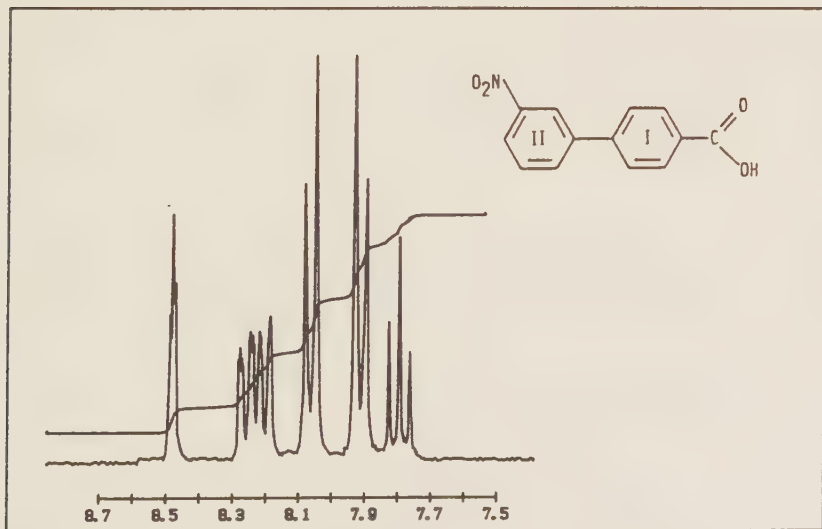


Abbildung 7a: Ausschnitt aus der gespreizten Aufnahme der Abbildung 7

Im 250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum (Lösungsmittel:DMSO- d_6) findet man zwischen 7,6 - 8,4 ppm die Signale für 8 Protonen (Abb 7). Außerdem wird das mit D_2O austauschbare breite Signal des Protons aus der COOH-Gruppe bei 11-12 ppm registriert. Auf der gespreizten Aufnahme des Bereiches 7,6-8,4 ppm (Abb. 7a) lassen sich bei 7,91 ppm (2 H, H-2 und H-6 als AA'-Teil) und bei 8,07 ppm (2 H, H-3 und H-5 als BB'-Teil) jeweils 1 Dublett ($J=8,4$ Hz) erkennen. Diese geben das typische Signal der 4 Protonen der para-disubstituierten Benzole (AA'-BB' System).

Die anderen 4 Signale ergeben wieder das Muster für Protonen meta-disubstituierter Benzole. Sie lassen sich mit der einfachen Näherungsmethode erster Ordnung identifizieren. Das durch die benachbarte Nitrogruppe stark entschirmte Proton H-2' erscheint bei tiefstem Feld (8,49 ppm). Es ergibt fast ein Triplet wegen der Meta-Kopplungen mit den Protonen H-4' und H-6', aber die Kopplungskonstanten sind verschiedenen ($J_{2',-4'} = 2$ Hz, $J_{2',-6'} = 1,5$ Hz).

Das Proton H-4', das ebenfalls durch die Nitrogruppe in seiner ortho-Stellung stark entschirmt wird, erscheint auch bei tieferem Feld (8,26 ppm). Es ergibt ein Dublett vom Dublett, das man allerdings wegen der unterschiedlichen Meta-Kopplungskonstanten noch als Dublett vom Quartett erkennen kann. Es koppelt mit dem Proton H-5' (Ortho-Kopplung, $J=8$ Hz) und gleichzeitig mit den Protonen H-2' und H-6' ($J_{2',-4'} = 2$ Hz, $J_{4',-6'} = 1,0$ Hz).

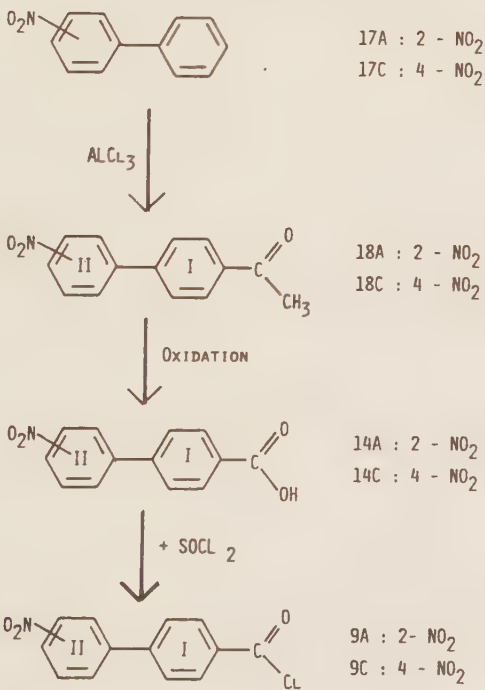
Das Proton H-6' muß laut dem Tieffeldverschiebungspostulat (4.1.1.) bei höherem Feld als das Proton H-4' erscheinen. Es ergibt bei 8,21 ppm ein Dublett, das man fast als Dublett vom Triplet ansehen darf (Ortho-Kopplung mit dem Proton H-5' und Meta-Kopplungen mit den Protonen H-2' und H-6').

Schließlich muß das Triplet ($J=8$ Hz) bei 7,79 ppm dem Proton H-5' zugeordnet werden (Ortho-Kopplungen mit den Protonen H-4' und H-6').

METHYLBIPHENYLKETON¹²⁾

Grieve und Hey¹²⁾ hergestellt.

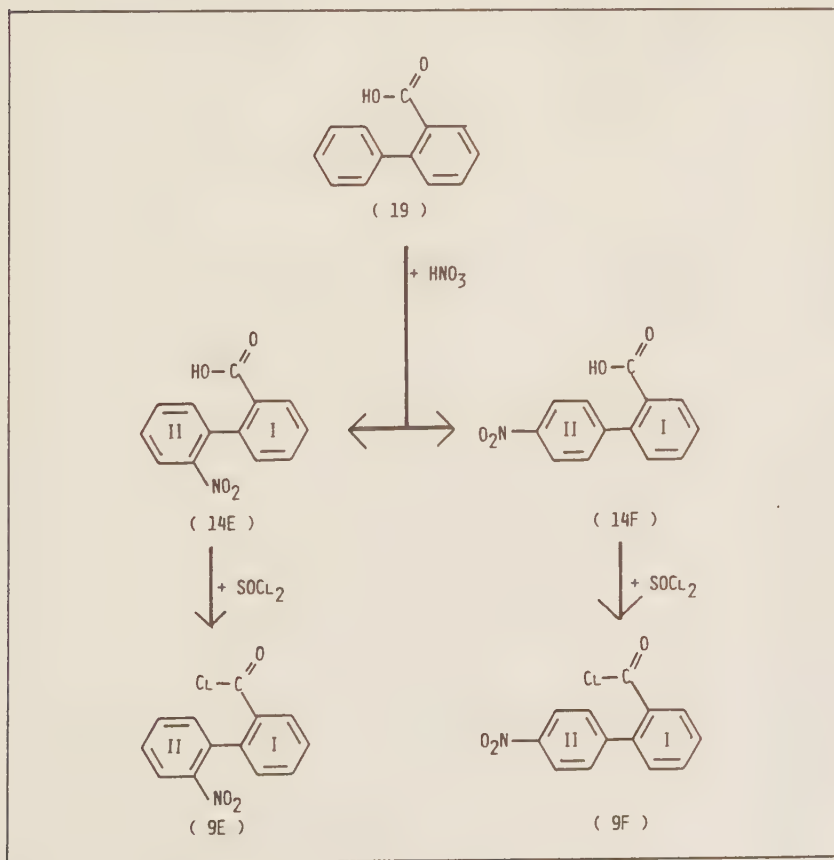
2-(bzw. 4-)Nitrobiphenyl wurde zuerst zu den entsprechenden Methylbiphenylketonen (**18A,C**) acyliert, die mit KMnO_4 zu den entsprechenden



Formelschema 4

4.2.1.3. SYNTHESE VON NITROBIPHENYLCARBONSÄUREN DURCH NITRIERUNG DER BIPHENYLCARBONSÄURE

Wie im Formelschema 5 gezeigt, wurden 2-(4-Nitrophenyl)-benzoesäure (**14F**)^{15,28} und 2-(2-Nitrophenyl)-benzoesäure (**14E**)^{15,28} nach Hey¹⁵) oder Migachev²⁸) durch Nitrierung von Biphenyl-2-carbonsäure (**19**) synthetisiert.



Formelschema 5

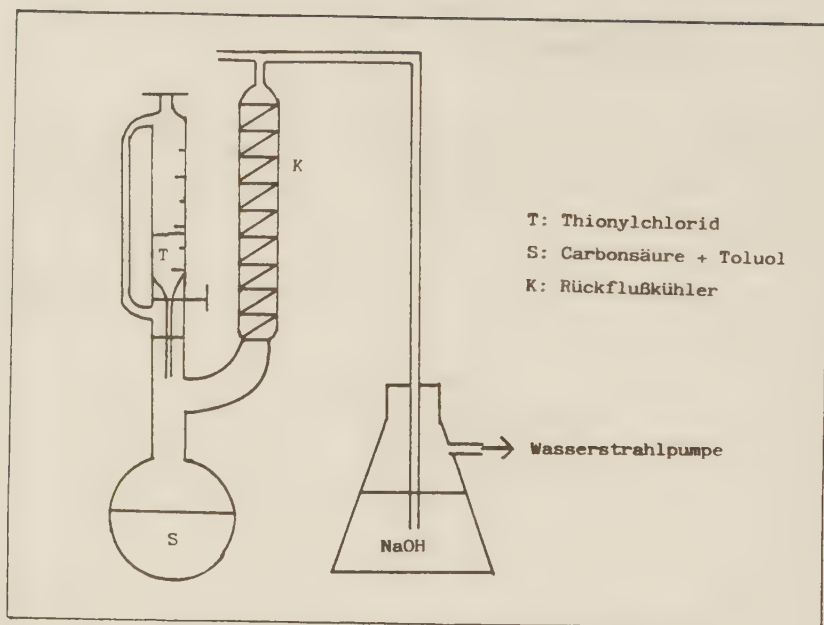


Abbildung 8: Apparatur zur Herstellung von Säurechloriden

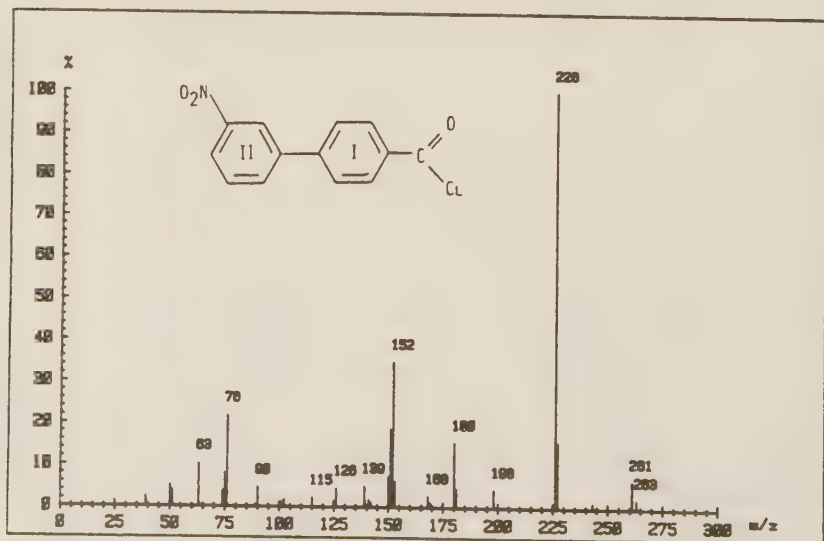


Abbildung 9: Massenspektrum von 9B

4.2.2. SYNTHESE VON NITROBIPHENYLCARBONSÄURECHLORIDEN

Wie im Formelschema 2 skizziert, wurde zur Acylierung von B-Säure (**1B**) das 4-(3-Nitrophenyl)-benzoylchlorid (**9B**) eingesetzt. Zur Herstellung von Säurechloriden wird üblicherweise die Carbonsäure in einem Überschuß Thionylchlorid gekocht³⁸⁾. Vorteilhafter ist es, die Reaktion in einem inerten Lösungsmittel durchzuführen. Dann kann ein geringer Überschuß an Thionylchlorid (1,6 mol/mol Säure) eingesetzt werden.

Abb.8 zeigt die Apparatur zur Herstellung von Säurechloriden. Die Nitrobiphenylcarbonsäure wurde in Toluol suspendiert, unter Rückfluß-Kühlung bei 80° C erhitzt und tropfenweise mit Thionylchlorid versetzt. Das Ende der Reaktion ist daran zu erkennen, daß die in Toluol schwer lösliche Carbonsäure in Lösung gegangen ist. Die Umsetzung kann durch Zusatz einer katalytischen Menge Dimethylformamid sehr stark beschleunigt werden³⁸⁾.

Bei der Umsetzung entsteht pro mol Säure ein mol HCl-Gas. Dieses wurde über den Rückflußkühler in einer NaOH-Vorlage absorbiert (s. Abb.8). Das möglicherweise entweichende Thionylchlorid wurde ebenfalls in der Vorlage hydrolysiert.

Nach der Reaktion wurden das Lösungsmittel und überschüssiges Thionylchlorid im Vakuum entfernt. Das so erhaltende Produkt wurde, da es sich möglicherweise zersetzt, nicht umkristallisiert, sondern als Rohprodukt zur Acylierung weiter eingesetzt. Mit dieser Methode wurden die Verbindungen **9A-G** synthetisiert. **9A,C,E,F** sind bekannte Verbindungen.

Da MS-Spektren von Nitrobiphenylcarbonsäurechloriden in der Literatur noch nicht beschrieben sind, wird hier das MS-Spektrum von **9B** (Abb. 9) kurz erläutert. Die Molpeaks $m/z=261$ und $m/z=263$ zeigen eine Intensitätsverteilung von 3 : 1, ein typisches Muster bei Vorhandensein von einem Atom Chlor in dem Molekül. Als Hauptfragmentpeak läßt sich der $(M-Cl)^{+}$ -peak ($m/z=226$) zeigen, der weiter unter NO_2 - und CO-Abspaltung das Fragment $m/z=152$ (C_8H_8)⁺⁺ ergibt, wie es bei der entsprechenden Säure der Fall ist (4.2.1.1. Abb.6).

4.2.3. N-ACYLIERUNG VON 1-NAPHTHYLAMIN-4,6,8-TRISULFONSÄURE (1B) MIT NITROBIPHENYLCARBONSÄURECHLORIDEN (9A-F)

Der erste Schritt der Synthese von Suraminanloga Typ 2 ist die Acylierung von 1-Naphthylamin-4,6,8-trisulfonsäure (1B) mit Nitrobiphenylcarbonsäurechlorid (9A-F), wie schon im Formelschema 2 skizziert wurde. Die Acylierung wurde hier, wie in 4.1.3. beschrieben, unter pH-Stat-Bedingungen bei pH 6 und Raumtemperatur durchgeführt. H. K. Müller und H. G. Müller²⁵⁾ beschrieben 1963 in einem Patent die N-Acylierung von ϵ -Aminocaprinsäure mit 4-(4-Nitrophenyl)-benzoylchlorid (9C).

Im Gegensatz zu dieser in der Literatur beschriebenen Acylierung verlief die Acylierung der 1-Naphthylamin-4,6,8-trisulfonsäure (1B) mit den Nitrobiphenylcarbonsäurechloriden (9A-F) äußerst unbefriedigend. Die Reaktion verlief in allen Fällen außerordentlich langsam. In keinem Fall konnte eine quantitative Acylierung der eingesetzten Aminosulfonsäure erreicht werden, auch nicht bei einem sehr großen Überschuß an Säurechlorid (4 mol/mol Amin). Dadurch wurde eine aufwendige chromatographische Abtrennung (6.3.6.) der Aminosulfonsäure (1B) von 10A-F erforderlich. Hauptreaktion war in allen Fällen eine Hydrolyse der eingesetzten Säurechloride.

Dieser Mißerfolg überraschte, da die entsprechenden Acylierung mit Nitrobenzoylchloriden ganz glatt verliefen. Die geringe Nucleophilie der Naphthylamintrisulfonsäure kann daher nicht ein Grund für diese Reaktionsträgheit sein. Auch sterische Gründe können kaum als Erklärung herangezogen werden. Nur bei einem Biphenyl-2-carbonsäurechlorid wäre eine starke sterische Behinderung der Reaktion zu erwarten. Aber dieses 2-substituierte Säurechlorid (9E) lieferte bei der Acylierung ein besseres Ergebnis als die 4-substituierten Säurechloride (9A-C). Das beste Ergebnis lieferte die Acylierung mit dem 3-substituierten Säurechlorid (9D), das im Gegensatz zu den anderen Säurechloriden (9A-C, E-F) besser in Toluol löslich ist.

Hauptgründe für die Schwierigkeiten dürften der hohe Schmelzpunkt und die geringe Löslichkeit der Nitrobiphenyl-4-carbonsäurechloride sein.

Eine Acylierung in einem aprotischen Lösungsmittel ist nicht möglich, da sich die Aminosulfonsäure (**1B**) nur in Wasser löst. Bei Zusatz des reinen Säurechlorides zu einer gepufferten Lösung von **1B** ist gar keine Reaktion zu beobachten. Es müssen daher Lösungsvermittler für das Säurechlorid zugesetzt werden. Mit Wasser mischbare Lösungsmittel, wie Aceton, Dimethylsulfoxid oder Tetrahydrofuran beschleunigen nur die Hydrolyse der Säurechloride. Im Toluol, das sich als Lösungsmittel für Benzoylchloride im Arbeitskreis sehr bewährt hat, lösten sich die meisten Nitrobiphenylchloride (Ausnahme: **9D**) nur sehr wenig. Die besten Erfolge wurden erzielt, wenn eine Suspension der Säurechloride in Toluol zur Reaktion eingesetzt wurde. Eine Abtrennung der Produkte von dem Edukt (**1B**) gelang durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Isopropanol/Ammoniak als Elutionsmittel (s.6.3.6.).

Die spektralen Eigenschaften der entstandenen Acylierungsprodukte seien am Beispiel von 8-(4-(3-Nitrophenyl)-benzamido)-1,3,5-naphthalintrisulfonsäure-trinatriumsalz (**10B**) diskutiert.

Das IR-Spektrum von **10B** zeigt bei 1675 cm^{-1} und 1510 cm^{-1} für Amide charakteristische Absorptionsbanden. Bei 1350 cm^{-1} und 1520 cm^{-1} sind die Valenzschwingungen der Nitrogruppe deutlich zu erkennen. Im Fingerprint-Bereich werden die Schwingungsbanden der SO_3 -Gruppe bei 1045 cm^{-1} , 1070 cm^{-1} , 1320 cm^{-1} sowie um 1200 cm^{-1} (breit) beobachtet.

Abb. 10 zeigt das in DMSO-d_6 aufgenommene 250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum von **10B**. Das bei tiefstem Feld (12,77 ppm) mit $\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{COOD}$ austauschbare Singulett entspricht dem Amidproton. Im Aromatenbereich sind Signale für 12 Protonen registriert. Die gespreizte Aufnahme (Abb. 10a) zwischen 7,5-10 ppm erlaubt die Zuordnung dieser Signale. Die beiden meta-ständigen Protonen von Naphthalintrisulfonsäure koppeln miteinander und erscheinen jeweils als Dublett bei 9,41 ppm (Proton H-2) und 8,64 ppm (Proton H-4). Die Kopplungskonstante beträgt 1,9 Hz. Dagegen ergeben die beiden ortho-ständigen Protonen H-6 und H-7 offenbar wegen Lösungsmittelleffekten ein sehr intensives Singulett bei 8,09 ppm. Dieses erweist sich nach dem Austausch mit D_2O als 2 Dubletts mit einer Kopplungskonstante von 8,4 Hz.

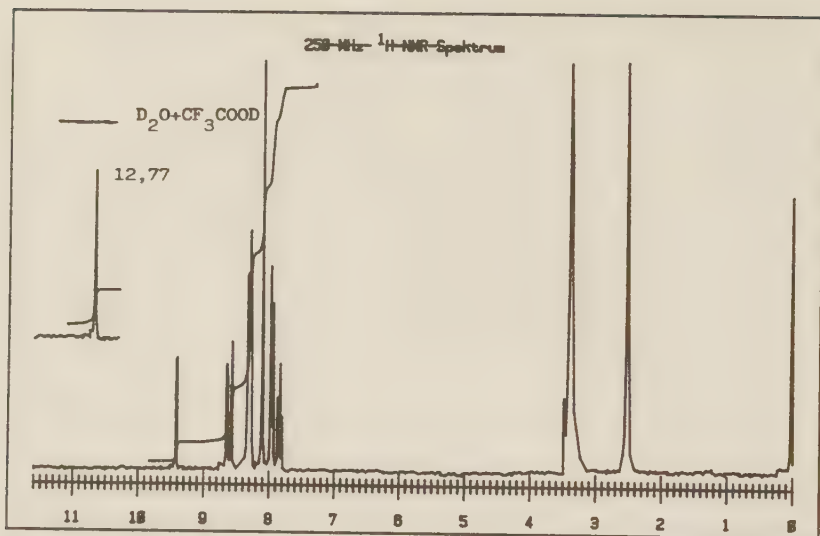


Abbildung 10: Spektrum von 10B (d_6 -DMSO)

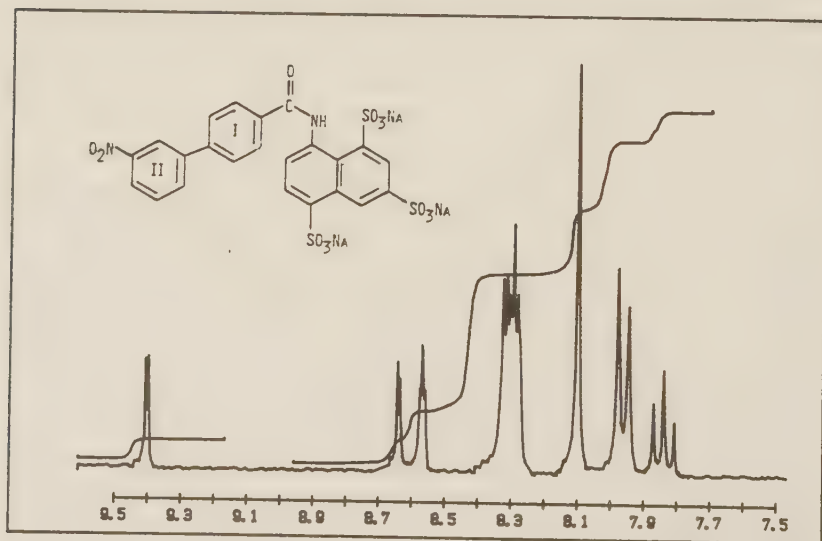


Abbildung 10a: Ausschnitt aus der gespreizten Aufnahme der Abbildung 10

Das Integral der beiden Protonen H-2 und H-4, die jeweils zwei elektronenziehende SO_3 -Gruppen als Nachbarn haben, zeigen bei normaler Aufnahmetechnik mit dem Fourier-System (250-MHz- ^1H -NMR, NS:20 Scans, Acq.28 sec, delay:0 sec) nur ca. 50 % des Sollwertes. Bei einer Aufnahme mit zusätzlicher Wartezeit (Relaxationszeit, z.B mit delay:4 sec) zeigt es schon 75 % des Sollwertes. Ein 60-MHz- ^1H -NMR-Spektrum (Offset 3290 Hz, Time:5,46 sec, Time(NS):500 Scans) zeigt sogar das richtige Verhältnis.

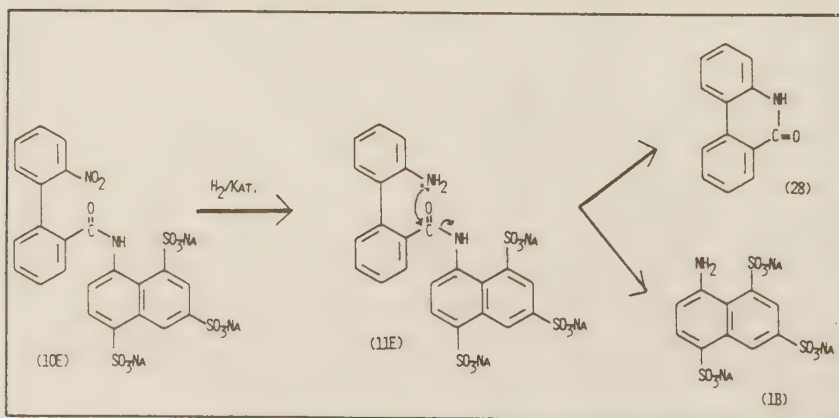
Die 4 Protonen des para-disubstituierten Benzols erscheinen als zwei Dubletts (dd vom AA'-BB' System) mit den Protonen H-2' und H-6' als AA'-Teil bei 8,31 ppm und H-3' und H-5' als BB'-Teil des Systems bei 7,95 ppm. Die Kopplungskonstante beträgt 8,4 Hz.

Die Signale der anderen vier Protonen des meta-disubstituierten Benzols lassen sich wie folgt zuordnen: Das Proton H-2'' tritt wegen der verminderten Abschirmung durch die benachbarte NO_2 -Gruppe bei tieferem Feld auf, es erscheint bei 8,56 ppm der Meta-Kopplungen mit den Protonen H-4'' und H-6'' wegen als Triplett ($J=1,5$ Hz). Das Triplett bei 7,83 ppm ($J=8$ Hz) muß dann dem Proton H-5'' wegen Ortho-Kopplungen mit den Protonen H-4'' und H-6'' zugeordnet werden. Die beiden Protonen H-4'' und H-6'' erscheinen zwischen 8,26 - 8,32 ppm als Multipllett, das zum Teil durch das Dublett des AA'-Teil (2H) des AA'-BB' System überlagert wird.

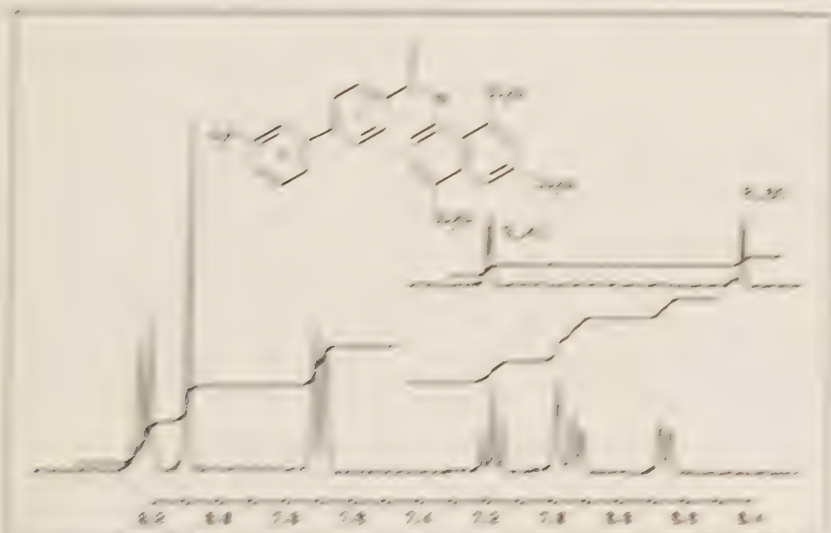
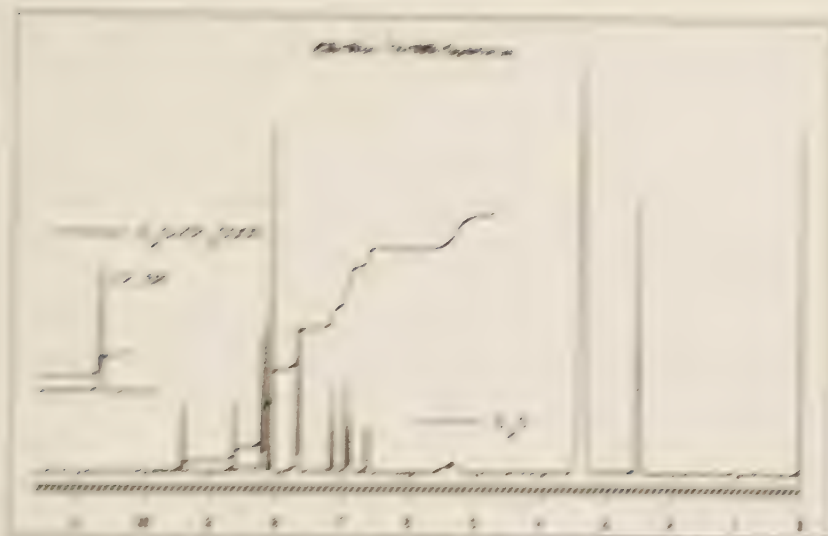
4.2.4. REDUKTION VON 8-((NITROPHENYL)-BENZAMIDO)-1,3,5-NAPHTHALINTRI-SULFONSÄURE-TRINATRIUMSALZEN (10A-F)

Die Reduktionen dieser Verbindungen (10A-F) erfolgten in wäßriger Lösung unter Zusatz von Pd/C als Katalysator unter Normaldruck und bei Raumtemperatur, wie unter 4.1.2. beschrieben. Alle Hydrierungen verliefen glatt. Eine Ausnahme war die Hydrierung von 8-(2-(2-Nitrophenyl)-benzamido)-1,3,5-naphthalintrisulfonsäure-trinatriumsalz (10E). Es führte während der Reaktion zur Spaltung der Amidbindung (s. Formelschema 6). Versuche bei verschiedenen pH-Werten lieferten das gleiche Ergebnis. Durch die Amidspaltung wurde 1-Naphthylamin-4,6,8-trisulfonsäure (1B) wieder gebildet. Das andere Spaltprodukt wurde an Hand vom Massenspektrum und Schmelzpunkt¹⁵⁾ als 5-H-Phenanthridin-6-on (2'-Amino-biphenyl-2-carbonsäure-lactam) identifiziert.

Als Hydrierungsprodukte von 10A-D,F wurden die entsprechenden Aminoverbindungen (11A-D,F) erhalten. Die NMR-Spektren dieser Aminoverbindungen seien hier am Beispiel von 8-(4-(3-Aminophenyl)-benzamido)-1,3,5-naphthalintrisulfonsäure-trinatriumsalz (11B) diskutiert.



Formelschema 6



Abbildungen 11 und 11a (gespreizte Aufnahme des Aromatenbereiches der Abb. 11) zeigen die 250-MHz- ^1H -NMR-Spektren von **11B**. Das mit $\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{COOD}$ austauschbare Säureamidproton befindet sich immer noch bei tiefstem Feld (12,68 ppm) als Singulett. Zwischen 5-5,5 ppm repräsentiert das mit D_2O austauschbare breite Resonanzsignal die Protonen des entstandenen Amins. Die 4 Protonen der Naphthalintrisulfonsäure verändern erwartungsgemäß kaum ihre Lage (Proton H-2 bei 9,41 ppm, H-4 bei 8,64 ppm und die beiden Protonen H-6 und H-7 bei 8,08 ppm, Vergleich 4.2.3).

Die vier Protonen des para-disubstituierten Benzols, die das AA'-BB' System bilden, ändern nur geringfügig ihre Lage, mit Protonen H-2' und H-6' als AA'-Teil bei 8,21 ppm (Edukt: 8,31 ppm) und Protonen H-3' und H-5' als BB'-Teil bei 7,68 ppm (Edukt: 7,96 ppm).

Durch die entstandene NH_2 -Gruppe werden die Signale der Protonen des meta-disubstituierten Benzols zu höherem Feld verschoben (4.1.1.). Das Proton H-2'' läßt sich bei 6,96 ppm (Edukt: 8,56 ppm) wegen der beiden Schultern noch als Triplett identifizieren (Meta-Kopplungen mit den Protonen H-4'' und H-6'', $J_{2''-4''} = 2 \text{ Hz}$, $J_{2''-6''} = 1,5 \text{ Hz}$, 4.2.1.1.). Das Proton H-4'', das ortho-ständig zur NH_2 -Gruppe steht, muß bei höherem Feld als Proton H-6'' erscheinen, das para-ständig zu der NH_2 -Gruppe gebunden ist. Es erscheint als ein Dublett vom Dublett, das man wegen der unterschiedlichen Meta-Kopplungskonstante näherungsweise als Dublett von Quartett fassen müßte (Ortho-Kopplung mit dem Proton H-5'', $J = 8 \text{ Hz}$, Meta-Kopplungen mit den Protonen H-2'' und H-6'', $J_{4''-6''} = 1,0 \text{ Hz}$, 4.2.1.1.). Das Proton H-6'' ergibt bei 6,91 ppm ein breites Dublett, das in Wirklichkeit ein Dublett von Triplett ist (Ortho-Kopplung mit dem Proton H-5'', $J = 8 \text{ Hz}$, Meta-Kopplungen mit den Protonen H-2'' und H-4'', 4.2.1.1.). Dem Proton H-5'' kann bei 7,16 ppm ein Triplett ($J = 8 \text{ Hz}$, Ortho-Kopplungen mit den Protonen H-4'' und H-6'') zugeordnet werden.

4.2.5. SYNTHESE VON 8,8'-(CARBONYLBIS(IMINOBIPHENYLEN)CARBONYLIMINO))- BIS(1,3,5-NAPHTHALINTRISULFONSÄURE)-HEXANATRIUMSALZEN (12A-D, F)

Die Synthese dieser Substanzen (12A-D, F) erfolgte durch Umsetzung der Hydrierungsprodukte (4.2.4. Verbindungen 11A-D, F) mit Phosgen/Toluol unter pH-Stat-Bedingungen bei Raumtemperatur, wie bereits in 4.1.4. zur Synthese von 8A beschrieben. Bei der Phosgenylierung muß ein erheblicher Überschuß an Phosgen/Toluol eingesetzt werden, da Phosgen sehr schnell hydrolysiert wird. Bei der Hydrolyse entsteht HCl und CO₂. Da der pH während der Umsetzung mit Phosgen durch Zusatz von NaOH auf pH 6-7 gehalten wird, enthalten die Ansätze erhebliche Mengen an NaCl und NaHCO₃ bzw. Na₂CO₃. Die Abtrennung der erwünschten Harnstoffe von diesen Salzen bereitet erhebliche Schwierigkeiten. Sowohl die freien Sulfonsäuren als auch deren Natriumsalze sind extrem leicht wasserlöslich, so daß eine Extraktion oder Ausfällung aus wässriger Lösung nicht möglich ist. Bei der Reinigung von Suraminanaloge vom Typ 1 (Modellverbindungen, 4.1.4.) wird die unterschiedliche Löslichkeit der Produkte und Kochsalz in Methanol bzw. Ethanol ausgenutzt⁴⁴⁾. Dieses Reinigungsverfahren war jedoch nicht in allen Fällen erfolgreich.

Sehr erfolgreich war dagegen der Einsatz eines Kationenaustauschers (s.6.3.7.) zur Abtrennung von überschüssigem NaCl. Der NaCl-haltige Reaktionsansatz wurde über eine Säule aus stark sauren Ionenaustauscher (Merck, Art.5244, Lewatit^R) gegeben. Das Eluat enthielt die freie Sulfonsäure und HCl. In den stark sauren Milieu bestand natürlich die Gefahr, daß die Amidbindungen hydrolysiert werden.

Bei den ersten Versuchen wurde daher das Eluat in einer tiefgekühlten Vorlage aufgefangen und durch Gefriertrocknung eingeengt. Da bei dieser Gefriertrocknung erhebliche Mengen an HCl abdestilliert werden, die jede Gefriertrocknungsanlage schnell ruinieren würde, konnte die Gefriertrocknung nicht in einer üblichen Anlage durchgeführt werden.

Es wurde eine im Arbeitskreis Nickel entwickelte Apparatur eingesetzt, die sich in solchen Fällen sehr bewährt hat³⁷⁾.

Spätere Versuche ergaben, daß die Harnstoffe (12A-D,F) nicht so Hydrolyse-empfindlich sind wie zunächst befürchtet. Man kann die stark sauren Eluate, die aus dem Austauscher laufen, bei Raumtemperatur am

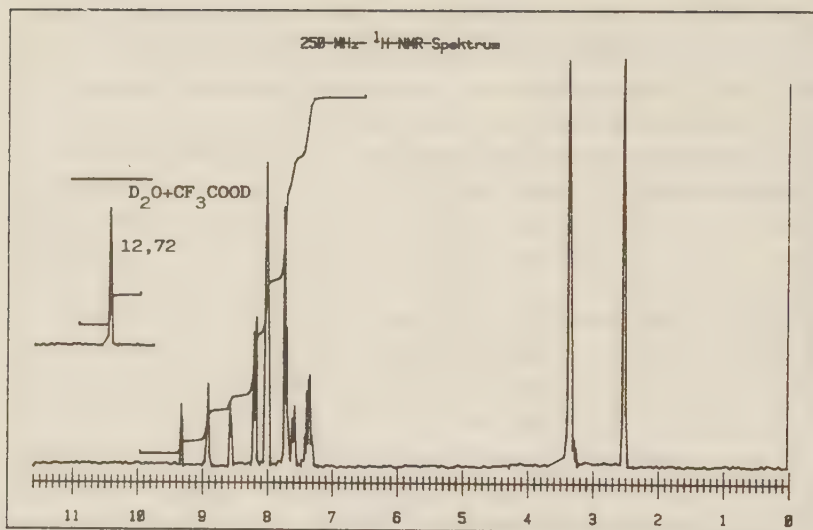


Abbildung 12: Spektrum von 12B (d_6 -DMSO)

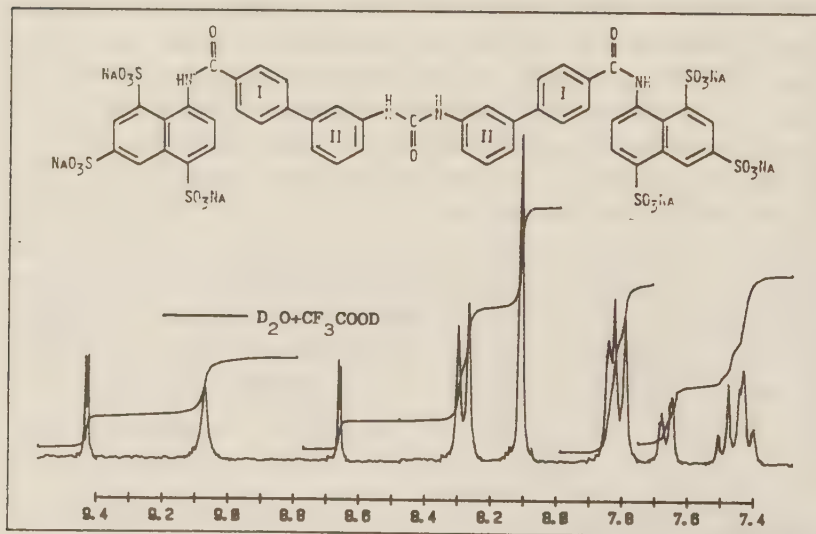


Abbildung 12a: Ausschnitt aus der gespreizten Aufnahme der Abbildung 12

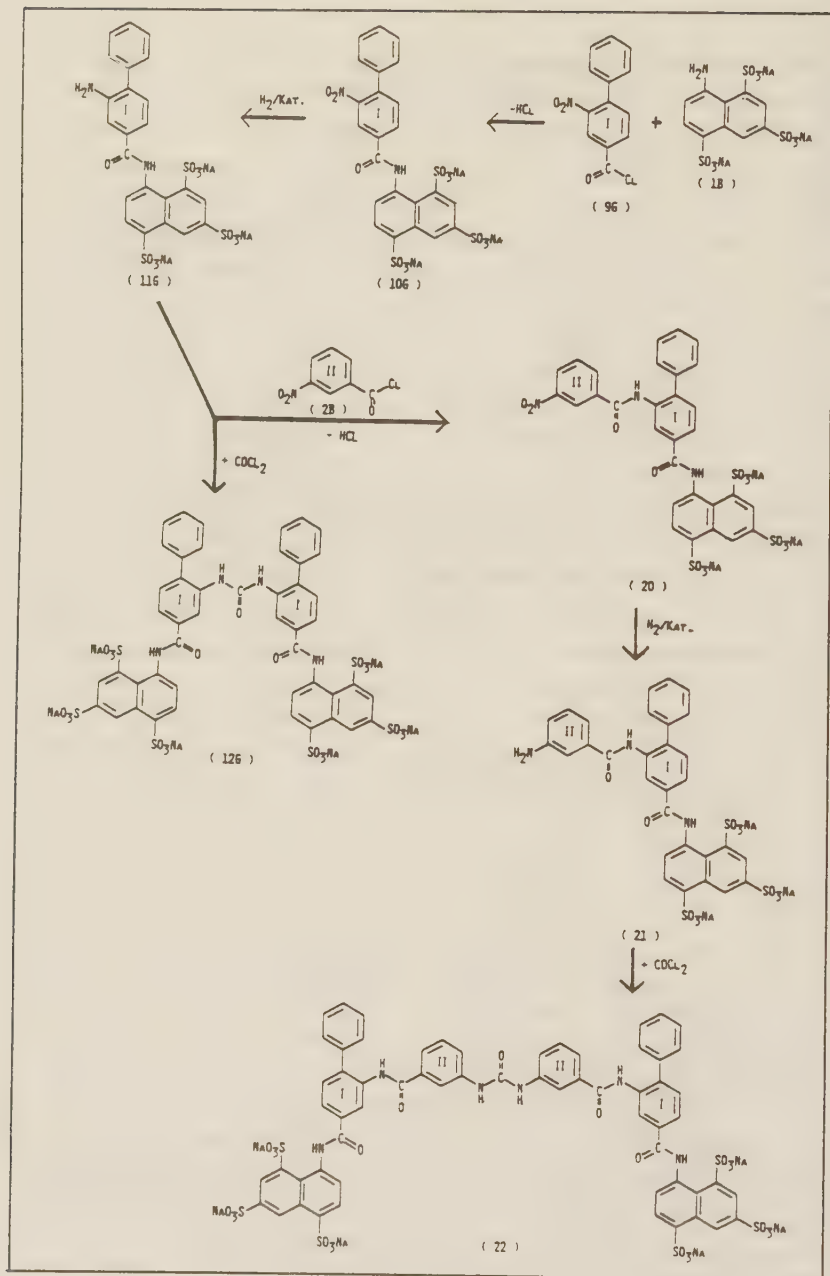
Rotationsverdampfer eindampfen, ohne daß nach DC eine Hydrolyse feststellbar ist. Der Rückstand enthält die freien Sulfonsäure, die mit Natronlauge in die entsprechenden Natriumsalze (**12A-D,F**) überführt wird.

Die spektralen Eigenschaften der suraminanalogen Verbindungen vom Typ 2 werden hier am Beispiel von 8,8-(Carbonylbis(imino-3,1-phenyl(4,1-phenyl)carbonylimino))bis(1,3,5-naphthalintrisulfonsäure)-hexanatrium-salz (**12B**) diskutiert. In Abb.12 ist das im d_6 -DMSO aufgenommene 250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum von **12B** wiedergegeben. Wegen der Symmetrie des Moleküls in Bezug auf die zentrale Carbonylgruppe, wie schon in 4.1.4. für die Verbindung **8A** erwähnt, werden hier auch die Signale der Protonen einer Molekülhälfte im NMR-Spektrum registriert. Das bei tiefem Feld (9,06 ppm) registrierte breite Singulett beweist die stattgefundene Phosgenylierung von Verbindung **11B**. Dieses ist nach dem Austausch mit $\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{COOD}$ verschwunden und stellt die Resonanzsignale der Ureylenprotonen dar. Das mit $\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{COOD}$ austauschbare Singulett der Amidprotonen erscheint immer noch bei tiefstem Feld (12,72 ppm).

Die Signale von den vier Protonen der 1-Naphthylamin-4,6,8-trisulfonsäure befinden sich immer noch an ihre Lagen (Proton H-2 bei 9,42 ppm, Proton H-5 bei 8,65 ppm und die Protonen H-6 und H-7 bei 8,07 ppm, Vergleich 4.2.3. und 4.2.4.).

In einer gespreizten Aufnahme (Abb. 12a) des Bereiches 7 - 9 ppm lassen sich die Signale der Protonen des para-disubstituierten Benzols (AA'-BB' System, dd bei 8,27 ppm und 7,79 ppm) deutlich erkennen. Diese haben im Vergleich zum Edukt auch kaum ihre Lagen verändert (Edukt: 8,21 ppm und 7,68 ppm, 4.2.3. und 4.2.4.).

Die Signale der vier Protonen des meta-disubstituierten Benzols werden im Vergleich zum Edukt (**11B**) zu tieferem Feld verschoben, da der elektronenschiebende Effekt des Stickstoffes durch die benachbarte Carbonylgruppe etwas kompensiert wird. Das Triplett des Protons H-2'' liegt bei 7,82 ppm (Edukt: 6,98 ppm) direkt neben dem BB'-Teil des AA'-BB' Systems. Das Triplett bei 7,45 ppm (Edukt: 7,16 ppm, $J = 8 \text{ Hz}$) ist das Signal von dem Proton H-5''. Das Proton H-4'', das ortho-ständig zur Ureylengruppe steht, wird deutlich zu tieferem Feld (7,39 ppm, Edukt: 6,64 ppm) verschoben. Analog erscheint das Proton H-6'', das para-ständig zur Ureylengruppe steht, bei 7,65 ppm (Edukt: 6,91 ppm).



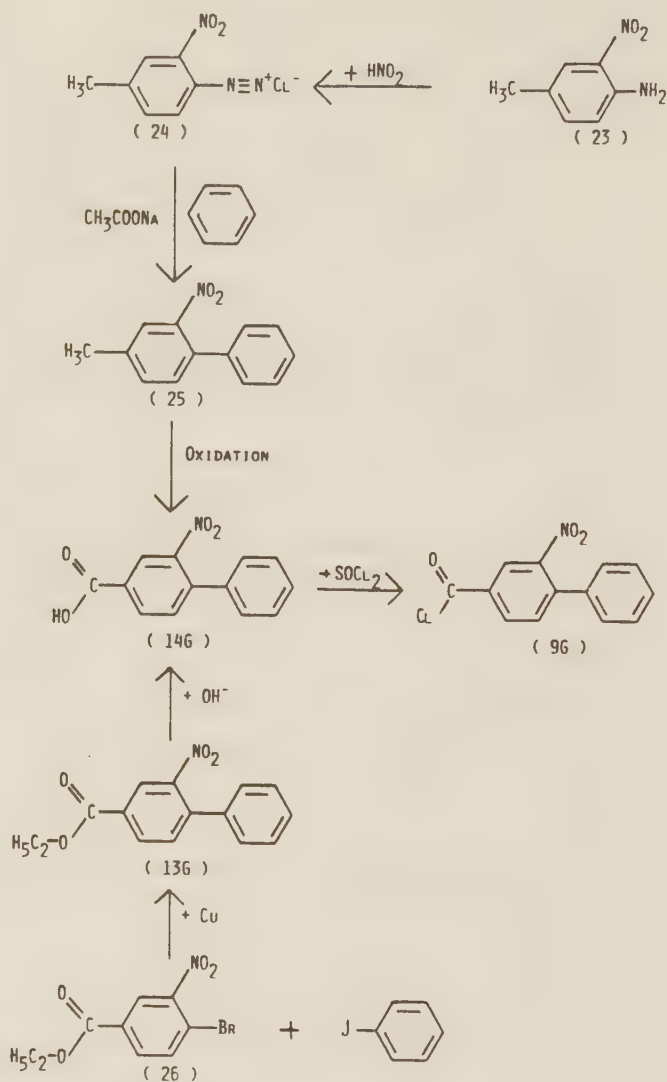
Formelschema 7: Synthese von Suraminanaloga vom Typ 3

4.3. SYNTHESE VON SURAMINANALOGEN VERBINDUNGEN VOM TYP 3

Die Synthesen dieser Verbindungen werden im Formelschema 7 skizziert. Die Verbindung **12G** ist ein Strukturisomer der Verbindungen **12A-D,F** (Suraminanaloga vom Typ 2, Formelschema 2). Die Strukturformel der Verbindung **22** unterscheidet sich von der des Suramins dadurch, daß die Methylgruppe an dem Phenylring I durch eine Phenylgruppe ersetzt worden ist. Wie im Schema 7 skizziert, wurde zuerst 1-Naphthylamin-4,6,8-trisulfonsäure (**1B**) mit 3-Nitro-4-phenyl-benzoylchlorid (**9G**) N-acyliert, das aus 3-Nitro-4-phenyl-benzoesäure (**14G**, Formelschema 8) hergestellt wurde. Im Vergleich zu den anderen Nitrobiphenylcarbonsäuren (**14A-F**, Formelschema 2), die zur Synthese von Suraminanalogen Verbindungen vom Typ 2 benötigt wurden, hängen hier sowohl die Nitro- als auch die COOH-Gruppe an demselben Benzolring.

Um die Verbindung **22** (8,8'-(Carbonylbis(imino-3,1-phenylencarbonylimino-(4-phenyl-3,1-phenyl)carbonylimino))bis(1,3,5-naphthalintrisulfonsäure)-hexanatriumsalz) zu synthetisieren, wurden folgende Reaktionen durchgeführt:

1. N-Acylierung von **1B** mit (**9G**).
2. Reduktion von **10G** zu dem entsprechenden Amin (**11G**).
3. Erneute N-Acylierung von **11G** mit 3-Nitrobenzoylchlorid (**2B**).
4. Reduktion des neu erhaltenen Acylierungsproduktes (**20**) zu dem entsprechenden Amin (**21**)
5. Phosgenylierung der Reduktionsprodukte (**11G**, **21**) zu den entsprechenden Harnstoffderivaten (**12G**, **22**).



Formelschema 8

4.3.1. SYNTHESE VON 3-NITRO-4-PHENYL-BENZOESÄURE (14G)¹⁷⁾

Zur Synthese von **14G** bieten sich 2 Wege an (Formelschema 8):

1. Die Synthese nach Ullmann¹⁷⁾ durch Reaktion von 3-Nitro-4-brombenzoesäureethylester (**26**) mit Jodbenzol und Kupferbronze (in der Literatur war keine Ausbeute angegeben). Dabei sind mäßige Ausbeute und Nebenprodukte zu erwarten.
2. Durch Oxidation¹⁷⁾ von 3-Nitro-4-phenyl-toluol (**25**)^{11,24)}, das auf elegante Weise nach dem Verfahren von Gomberg-Bachmann zugänglich ist.

Grieve und Hey¹⁷⁾ haben durch Nitrierung von 4-Methylbiphenyl ein Gemisch erhalten, das anschließend mit CrO_3 in Eisessig oxidiert wurde. Nach dieser Methode haben sie **14G** aus den Oxidationsprodukten isoliert. Daher wurde zunächst das 2. Verfahren ausprobiert. Als Produkt wurde eine ölige Substanz erhalten, die nicht fest wurde. Umkristallisation war nicht möglich. Das Produkt zeigte auf DC zwei Flecke, von denen der eine einen gleichen R_f -Wert wie 3-Nitrotoluol aufwies. Durch Wasserdampfdestillation konnte aus dem Gemisch das 3-Nitrotoluol abgetrennt werden. **25** wurde sehr rein mit Literatur-Schmelzpunkt erhalten.

Bei der Oxidation von reinem **25** mit CrO_3 in Eisessig entstanden nach DC 2 Oxidationsprodukte, von denen das eine einen gleichen R_f -Wert wie 3-Nitrobenzoesäure aufwies. Das Ausgangsmaterial **25** enthielt kein 3-Nitrotoluol, aus dem durch Oxidation 3-Nitrobenzoesäure entstehen könnte. Das Auftreten von 3-Nitrobenzoesäure ist nur so zu erklären, daß der Phenylgruppe oxidativ abgebaut wird, und die dabei entstehende Nitroterephthalsäure zu 3-Nitrobenzoesäure decarboxyliert wird.

Eine Oxidation mit KMnO_4 bei 80° C lieferte auch keine befriedigenden Ergebnisse. Als mildes Oxidationsverfahren zur Oxidation der Methylgruppe zu Carboxylgruppe wurde Tetrabutylammoniumpermanganat in Pyridin beschrieben⁵²⁾. Mit diesem Verfahren gelang glatt die Oxidation von **25** zu **14G**. Dieses Verfahren ist jedoch sehr aufwendig, da das Oxidationsmittel selbst hergestellt werden muß und das Pyridin speziell gereinigt werden muß.

Wegen der erwähnten Schwierigkeiten wurde **14G** auch durch Ullmann-Biaryl-Synthese¹⁷⁾ hergestellt, obwohl dieses Verfahren auch unerwünschte Nebenprodukte (symmetrische Ullmannprodukte) ergibt.

Die nach den verschiedenen Verfahren erhaltenen Produkte lieferten die gleichen spektroskopischen Ergebnisse.

4.3.2. SYNTHESE VON 8,8'-(CARBONYLBIS(IMINO-3,1-PHENYLENCARBONYLIMINO-(4-PHENYL-3,1-PHENYLEN)-CARBONYLIMINO)) BIS (1,3,5-NAPHTHALIN-TRISULFONSÄURE)-HEXANATRIUMSALZ (22)

Die Synthese dieser suraminanalogen Verbindung vom Typ 3 erfolgte auf dem in Formelschema 7 angegebenen Weg nach den gleichen Verfahren, die schon in 4.2.5. beschrieben wurden. Das Säurechlorid **9G** war ölig und löste sich gut in Toluol. Die Acylierung von **1B** mit **9G** verlief schneller und vollständiger als die von **1B** mit **9A-F** (4.2.3.). Dieses Ergebnis bestätigt die in 4.2.3. geäußerte Vermutung, daß hauptsächlich die geringe Löslichkeit der Säurechloride (**9A-F**) für die schlechten Ergebnisse (s.4.2.3.) verantwortlich ist.

Das Acylierungsprodukt (**10G**) wurde katalytisch zu der entsprechenden Aminoverbindung (**11G**) reduziert (4.1.2 und 4.2.4). **11G** wurde dann mit 3-Nitrobenzoylchlorid (**2B**) acyliert. Auch die Acylierung verlief glatt. Das Produkt (**20**) wurde zu dem Amin (**21**) reduziert, das mit Phosgen/Toluol (4.2.5) zu dem gewünschten Harnstoffderivat (**22**) umgesetzt wurde.

Zum Strukturbeweis wird hier das NMR-Spektrum von **22** diskutiert. Abb.13 zeigt das 250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (D₆-DMSO) von **22**. Wie schon in 4.1.5. und 4.2.5. beschrieben, werden auch hier die Signale der Protonen einer Molekülhälfte registriert. Die beiden bei tieferem Feld (12,76 und 10,66 ppm) mit D₂O+CF₃COOD austauschbaren Singulettts entsprechen zwei Säureamidprotonen. Das breite Singulett bei 8,99 ppm ist den Ureylenprotonen zuzuordnen. Diese sind mit D₂O austauschbar. Die vier Protonen der Naphthalintrisulfonsäure lassen sich wie folgt identifizieren (Vergleich 4.2.4): Proton H-2 bei 9,41 ppm, Proton H-4 bei 8,62 ppm, Proton H-6 bei 8,09 ppm und Proton H-7 bei 8,03 ppm.

Auf einer gespreizten Aufnahme des Bereiches 7-9,5 ppm (Abb.13a) läßt sich das Proton H-2' von Phenylring I bei 8,12 ppm als Dublett (J=1,6 Hz, Meta-Kopplung mit dem Proton H-6') identifizieren. Das Proton H-6' ergibt ein Dublett vom Dublett bei 8,24 ppm (J=8 Hz, Ortho-Kopplung mit dem Proton H-5'; J=1,6 Hz, Meta-Kopplung mit dem Proton H-2'). Die beiden Multiplettts um 7,4 ppm und um 7,8 ppm bestätigen das Vorliegen der anderen Protonen.

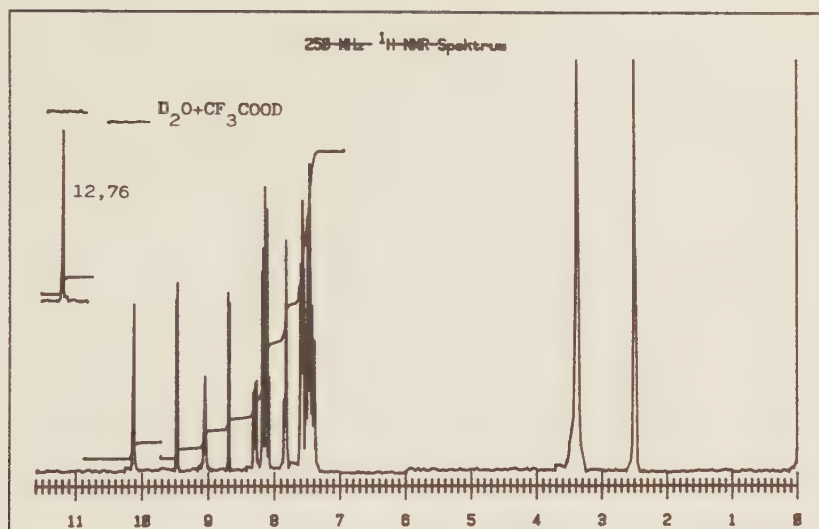


Abbildung 13: Spektrum von 22 (d_6 -DMSO)

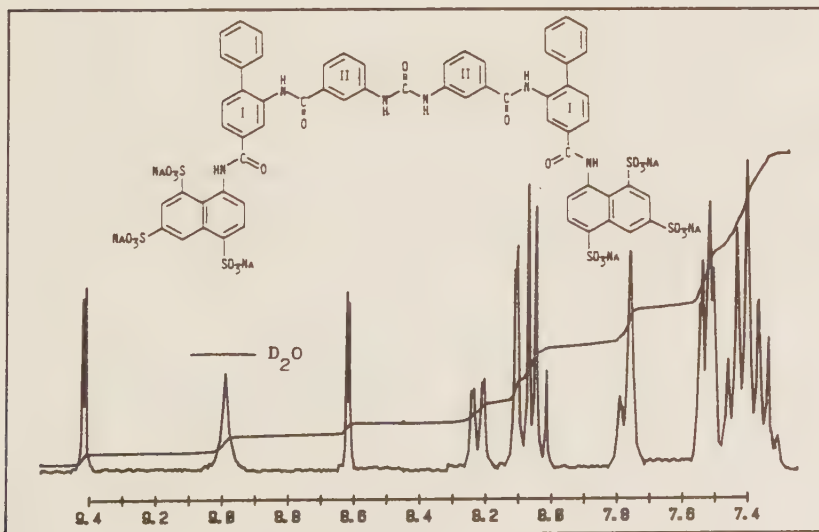


Abbildung 13a: Ausschnitt aus der gespreizten Aufnahme der Abbildung 13

Die in dieser Arbeit hergestellten Suraminanloga sowie deren Vorstufen sind Na-Salze von Naphthalintrisulfonsäuren. Sie ließen sich weder durch Elektronenstoß-Verfahren noch durch chemische Ionisationsverfahren mit Isobutan als Reaktandgas einer massenspektroskopischen Untersuchung unterwerfen. Dieses gilt auch für ihre freien Säuren.

Die Elementaranalysen lieferten keine befriedigenden C,H,N-Werte. Dieses ist darauf zurückzuführen, daß die Produkte große Mengen an anorganischen Verunreinigungen enthalten, deren Abtrennung von der leicht wasserlöslichen Na-Sulfonaten sehr schwierig ist. Da der pH während der Umsetzung unter pH-Stat-Bedingungen durch Zusatz von NaOH konstant auf pH 7 gehalten wurde, enthielten die Reaktionsansätze erhebliche Mengen an NaCl. Nach der Reinigung enthielten diese Verbindungen dennoch geringe Mengen an NaCl, deren Gehalt durch Titration (6.3.8.) mit 0,1 N AgNO_3 ermittelt wurde.

Der Gehalt an Wirkstoff wurde nach Methode 2 (6.3.8.) folgendermaßen ermittelt: Das Na-Sulfonat wurde zuerst durch den Einsatz eines Kationenaustauschers in die freie Sulfonsäure umgewandelt, die sich mit 0,1 N KOH titrieren läßt. Aus dem Verbrauch an KOH wurde der Gehalt an Wirkstoff ermittelt. Enthält das Produkt NaCl, dann entsteht aus diesem bei der Behandlung mit dem Kationenaustauscher HCl, die zusammen mit der freien Sulfonsäure bei der KOH-Titration erfaßt wird. Von dem KOH-Verbrauch muß daher der Anteil abgezogen werden, der zur Titration der HCl verbraucht wird. Dieser ist aus dem argentometrisch ermittelten NaCl-Gehalt zu berechnen.

Die auf diese Weise berechneten Gehalte lagen über 85 % d. Th. Es wurde angenommen, daß es sich bei dem Rest um anorganische Verunreinigungen handelt. Aus den Ergebnissen der Gehaltsbestimmungen wurden die CHN-Gehalte der Produkte berechnet. Diese Werte stimmten meist gut mit den gefundenen C,H,N-Werten überein.

5. Anmerkung zu den biologischen Screening-Methoden

Hauptziel des Screenings ist das Auffinden wirksamer Substanzen mit potentieller Wirkung gegen Makrofilarien von *Onchocerca volvulus*. Für die verschiedenen Filarienarten werden spezifische Wirte und Zwischenwirte (Überträger) benötigt. Die humanpathogene Filarie *O. volvulus* läßt sich daher nicht auf Labortiere übertragen. Folgende Kleintiermodelle werden als biologische Screening-Methoden herangezogen⁵⁴⁾:

- 1.) Mit *Litomosoides carinii* infizierte *Sigmodon hispidus* (Baumwollratten); Überträger: *Bdellonyssus bacoti* (eine Milbenart).
- 2.) Mit *Litomosoides carinii* infizierte *Mastomys natalensis* (eine tropische Rattenart); Überträger: *Bdellonyssus bacoti*.
- 3.) Mit *Dipetalonema viteae* infizierte *Meriones unguiculatus* (Wüstenrennmaus, engl.: jirds); Überträger: *Ornithodoros moubata* (eine Zeckenart).

Entweder werden die Versuchstiere auf natürlichem Weg über Trägerinsekten infiziert, oder eine bestimmte Anzahl infektiöser Larven werden ihnen subcutan verabreicht. Die Versuche können erst nach einer Inkubationszeit von 10 Wochen begonnen werden. Jede Testsubstanz wird jeden Tag in einer Dosis von 50 mg/Kg 5 Tage lang hintereinander subcutan oder intraperitoneal an drei Tiere appliziert. 4-8 Wochen nach der letzten Applikation wird die Anzahl der noch lebenden Mikrofilarien durch Blutuntersuchung ermittelt. Die Ermittlung der Anzahl noch lebender Makrofilarien erfolgt postmortal 4-8 Wochen nach der letzten Blutuntersuchung.

Folgende Substanzen werden einem biologischen Screening-Programm unterworfen:

3, 4, 5, 6A-B, 7A-B, 8A-B, 10A-G, 11A-D, F-G,
12A-D, F-G, 20, 21 und 22

Herrn Dr. D. Düwel, Leiter der Abteilung Helminthologie der Farbwerke Hoechst AG, Frankfurt, unter dessen Leitung diese Prüfungen stattfinden, danke ich für die Unterstützung.

Die biologische Prüfung ist noch nicht abgeschlossen, über die Ergebnisse kann daher hier nicht berichtet werden.

6. EXPERIMENTELLER TEIL

6.1. ALLGEMEINE ANGABEN

IR-Spektren: PERKIN-ELMER-SPEKTRALPHOTOMETER 297. Aufnahme als KBr-Pressling. Angabe der Intensität:

s = stark, m = mittel, w = schwach, S = Schulter.

Elementaranalysen: PERKIN-ELMER-ELEMENTARANALYSATOR 240 B

Schmelzpunkte: BÜCHI 510 der Firma Büchi (Flavil/Schweiz)

Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Alle Na-Salze von Naphthalintrisulfonsäuren sind hochschmelzende Substanzen (Schmp.: $>300^{\circ}\text{C}$).

UV-Spektren: Beckmann DB-G

Massenspektren: CH-7A Varian MAT (70 eV) und CH-5D Varian MAT (80 eV).

Zu den Abbildungen s. 6.1a.

¹H-NMR-Spektren: BRUKER WM-250 in den angegebenen Lösungsmittel. Die Chemische Verschiebungen sind in ppm nach der TMS-Skala angegeben. Zu den Abbildungen s. 6.1a. Die Resonanzsignale werden wie folgt angegeben:

S = Singulett, bs = breites Singulett,
d = Dublett, dd = Dublett vom Dublett,
t = Triplett, dt = Dublett vom Triplett,
td = Triplett vom Dublett, m = Multiplett.

Dünnschichtchromatographie:

DC-Fertigfolien: Die Art der Folien werden wie folgt angegeben:

P1: DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck, Art.-Nr.:5554).

P2: Polygram^R Sil G/UV₂₅₄ (Macherey Nagel + Co, Düren, Art.-Nr.:802021).

P3: Polygram^R Alox N/UV₂₅₄ (Macherey Nagel + Co, Düren, Art.-Nr.:805021)

Detektion: Universal UV-Lampe 29200, 254 und 366 nm der Firma CAMAG (West-Berlin).

E: Gelbfärbung mit Ehrlichs Reagenz³²⁾.

Keine weitere Bemerkung angegeben: Fluoreszenz-Löschung.

Fließmittel: Angabe in ml/ml

F1: Ethanol/H₂O/Eisessig = 8,5 + 0,5 + 1

F2: Ethanol/Eisessig = 9 + 1

F3: Dioxan/H₂O/Eisessig = 7,5 + 1,5 + 1

F4: Dioxan/H₂O/Eisessig = 8 + 1 + 1

F5: Isopropanol/12 N NH₃ = 7 + 3

F6: Dioxan/12 N NH₃ = 8 + 2

F7: Dioxan/12 N NH₃ = 6 + 4

F8: Toluol

Die Laufhöhe der Substanzen wird als hRf = 100xRf angegeben.

Ethanol: Darunter ist Ethanol 96 % benzinvergällt zu verstehen.

Im Vakuum: Darunter ist im allgemeinen das mit Wasserstrahlpumpe erreichbare Vakuum (ca. 15 Torr) zu verstehen.

Metallbad: Wood'sche Legierung, Baker, Best.-Nr.:1219

6.1a. Erstellen von NMR- und Massenspektren

Alle NMR- und Massenspektren, die in dieser Arbeit abgebildet wurden, sind mit Computer-Hilfe (Tischrechner HP 87, Plotter HP 9872 B und 82901 M Flexible Disc Drive, alle von der Fa. Hewlett-Packett) gezeichnet worden. Die dazugehörigen Programme wurden ursprünglich von meinem Kollegen Dr.E.Schott³⁶⁾ in der Computer Sprache BASIC für den Tischrechner HP 9845 A entworfen worden. Später hat Herr Metzger diese Programme für den Tischrechner HP 87 umgeschrieben und optimiert. Diesen beiden Herren möchte ich an dieser Stelle für die Unterstützung danken.

Das Programm "NMR" dient zur Aufnahme der NMR-Spektren durch Abtasten der einzelnen Kurvenpunkte des Originals.

Bei dem Programm "MS" werden dem Rechner die Zahlenpaare (m/z, rel.Int.) eingegeben. Außerdem ist es möglich, Massenpeaks zu beschriften.

Alle Daten sind auf Double-sided Flexible Mini Discs gespeichert.

6.2. CHEMIKALIEN- UND GERÄTEVERZEICHNIS

3-Nitrobenzoylchlorid: Ferak Berlin ,Art.-Nr.: 31212

4-Nitrobenzoylchlorid: Aldrich, beerse (Belgien), Art.-Nr.: 11220-8

Phosgen (20 % in Toluol): Fluka AG Buchs (Schweiz), Art.-Nr.: 79380

4-Methyl-2-Nitroanilin: Aldrich, Art.-Nr.: M5,960-2

3-Jodnitrobenzol: Aldrich, Art.-Nr.: 14449-5

3-Jodbenzoesäure: EGA-Chemie, 7924 Steinheim, Best.-Nr.: 13,854-4

2-Brombenzoesäure: EGA-Chemie, Best.-Nr.: 11,211-9

4-Brombenzoesäure: EGA-Chemie, Best.-Nr.: 18,851-0

4-Nitrobiphenyl: Fluka, Art.-Nr.: 73230

2-Nitrobiphenyl: EGA-Chemie, Best.-Nr.: 1,480-8

Biphenyl-2-carbonsäure: Aldrich, Art.-Nr.: B3,40-2

Palladium Aktivkohle (10%): Ferak Berlin. Art.-Nr.: 31254

1-Naphthylamin-3,6,8-trisulfonsäure (K-Säure): Hoechst AG, Frankfurt*

1-Naphthylamin-4,6,8-trisulfonsäure (B-Säure): Hoechst AG, Frankfurt*

Kationenaustauscher: Merck, Best.-Nr.: 5244 (Lewatit^R), mit Farb-
indikator.

Kationenaustauscher: Merck, Best.-Nr.: 4765

Kieselgel für Säulenchromatographie: Merck, Best.-Nr.: 0110030

Al₂O₃ für Säulenchromatographie: Alumina Woelm N Akt.1 Best.-Nr.: 02084

Titrierautomaten, Elektroden und Zubehör: METROHM AG, CH-Herisau

(Schweiz)

Planschliffgeräte: SCHMIZO, CH-4800 Zofingen (Schweiz)

*Für die Überlassung dieser nicht käuflichen Substanzen danke ich Herrn
Dr. H. Loewe, Hoechst AG, Frankfurt.

6.3. ALLGEMEINE ARBEITSMETHODEN

6.3.1. N-Acylierung aromatischer Amine mit Benzoylchloriden bei 80°C

10 mmol des Amins wurden in 30 ml Wasser gelöst. Die Lösung wurde mit 2 M Na_2CO_3 auf pH 7 eingestellt und im Wasserbad bei 80°C erhitzt. Unter Rühren wurden 15-25 mmol des festen 4-Nitrobenzoylchlorids in kleinen Portionen zu der heißen Lösung gegeben. Während der Reaktion wurde der pH durch Zugabe von 2 M Na_2CO_3 konstant auf pH 6-7 (Glaselektrode) gehalten. Der Reaktionsablauf wurde dc kontrolliert. Nach Beendigung der Reaktion ließ man die Lösung auf Raumtemperatur abkühlen. Danach wurde die Lösung mit 6 N HCl auf pH 1 gebracht, der dabei ausgefallene weiße Niederschlag (4-Nitrobenzoesäure) wurde durch Abfiltrieren beseitigt. Das Filtrat wurde noch viermal mit je 30 ml Ether extrahiert. Die Etherextrakte wurden verworfen. Die wäßrige Phase wurde, wie im experimentellen Teil für die entsprechenden Substanzen beschrieben, weiter verarbeitet.

6.3.2. N-Acylierung aromatischer Amine unter pH-Stat-Bedingungen bei Raumtemperatur

10 mmol des Amins wurden in 30 ml Wasser gelöst. Die Lösung wurde mit 1 N NaOH auf pH 6 eingestellt. 15-25 mmol des Säurechlorids wurden in 20-30 ml Toluol gelöst und unter Rühren langsam bei Raumtemperatur in die wäßrige Lösung des Amins getropft, wobei der pH durch automatischen Zusatz von NaOH (pH-Stat-Apparatur, s. Abb. 4) konstant auf pH 6 gehalten wurde.

Zur Synthese von **10A-G**, **22**: Die durch die Hydrolyse entstandenen Nitrobiphenylcarbonsäuren fielen zum großen Teil während der Reaktion aus, so daß eine Emulsion-Suspension entstand. Nach dem Abdampfen des Toluols ließen sich dann die Nitrobiphenylcarbonsäuren abfiltrieren. Das Filtrat wurde mit 3 N HCl auf pH 1 gebracht und dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert. Die Etherextrakte wurden verworfen. Die wäßrige Phase wurde mit Natronlauge neutralisiert (Glaselektrode), durch einen Kationenaustauscher (6.3.7.) über eine Säule gegeben und das Eluat bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde im Vakuum im Exsiccator über festem KOH getrocknet.

6.3.3. Synthese von Nitrobiphenylcarbonsäurechloriden

50 mmol der Nitrobiphenylcarbonsäure wurden in einem 100 ml Rundkolben in 50 ml Toluol suspendiert, mit 6 ml (80 mmol) Thionylchlorid und 0,2 ml Dimethylformamid versetzt und unter Rückflußkühlung bei 80°C erhitzt (Apparatur s. Abb. 8). Nachdem man eine klare Lösung (meistens 1-3 Stunden) bekommen hat, ließ man den Ansatz noch eine Stunde weiter rühren. Das Lösungsmittel und das überschüssige Thionylchlorid wurden im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wurde im Exsiccator über festem KOH im Vakuum getrocknet. Das so erhaltene Säurechlorid wurde ohne weitere Reinigung zur Acylierung eingesetzt.

6.3.4. Hydrierung von aromatischen Nitroverbindungen

10 mmol der Nitroverbindung wurden in 120 ml Wasser gelöst, mit 600 mg Palladium Aktivkohle (10% Pd) versetzt und bei Normaldruck und Raumtemperatur hydriert. Der Wasserstoffverbrauch wurde in regelmäßigen Abständen notiert. Das Ende der Reaktion ließ sich daran erkennen, daß kein Wasserstoff mehr aufgenommen wurde. Die H_2 -Aufnahme war in der Regel etwas höher als der theoretische H_2 -Verbrauch. Der Katalysator wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde im Vakuum bei 40°C bis zur Trockene eingedampft und der Rückstand im Exsiccator über Blaugel getrocknet. Es kam vor, daß sich der Katalysator nicht vollständig abfiltrieren ließ. In diesem Fall wurde das trübe Filtrat auch im Vakuum bis fast zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde mit 20-30 ml Methanol versetzt. Dadurch konnte man jetzt den Katalysator abfiltrieren. Das klare Filtrat wurde dann im Vakuum bis zur Trockene eingedampft und der Rückstand im Vakuum im Exsiccator getrocknet.

6.3.5. Phosgenylierung von Aminverbindungen unter pH-Stat-Bedingungen

In einem dicht verschlossenen Planschliffapparat (250 ml, s. Abb. 4) wurden 10 mmol der in 100 ml Wasser gelösten Aminverbindung durch Zusatz von 1 N NaOH auf pH 6 gebracht. Unter kräftigen Rühren wurden 10 ml (20 mmol) einer 20%igen Lösung von Phosgen in Toluol aus einem Tropftrichter (mit Druckausgleich) langsam zugetropft. Während der Reaktion wurde der pH der Lösung durch automatische Zugabe von 1 N NaOH konstant auf pH 6 gehalten. Die Reaktion wurde dc kontrolliert. Eventuell wurde mehr Phosgenlösung zugesetzt. Nach vollständigem Umsatz des Amins wurde die wäßrige Phase von dem Toluol abgetrennt. Die wäßrige Phase wurde wie folgt beschrieben weiter verarbeitet:

- a.) Zur Synthese von **5** und **8A-B** wurde die wäßrige Phase bis auf ca. 40 ml eingeeengt. Der hierdurch entstandene Niederschlag wurde abfiltriert, zuerst mit 150 ml 90 %igem Ethanol und anschließend mit 150 ml Ethanol gewaschen und im Trockenschrank bei 80°C getrocknet.
- b.) Zur Synthese von **12A-D,F-G** und **22** wurde die wäßrige Phase bis auf die Hälfte des Volumens eingeeengt und durch einen Kationenaustauscher (**6.3.7.**) über eine Säule gegeben. Das Eluat wurde im Vakuum bis zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde im Vakuum im Exsiccator über festem KOH getrocknet. Dann wurde der Rückstand in 30 ml Wasser gelöst. Die Lösung wurde mit 1 N NaOH auf pH 7 gebracht (Glaselektrode), filtriert und im Vakuum bis zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde im Vakuum im Exsiccator getrocknet.

6.3.6. Säulenchromatographische Trennung der Acylierungsprodukte (10A-G) **von 1-Naphthylamin-4.6.8-trisulfonsäure (1B)**

Fließmittel: Isopropanol/12 N NH_3 = 3 : 1

Säule: Glasrohr von 3 cm Durchmesser, 90 cm lang

Zunächst wurden bei geschlossenem Hahn 30 ml Fließmittel in die Säule gegeben. Um den unteren Teil zuzustopfen, wurde Glaswolle mittels eines Glasstabes in die Säule geschoben. 150 - 200 g Kieselgel wurden in 300 - 400 ml Fließmittel suspendiert, in die Säule gefüllt und über Nacht stehengelassen. Der obere Teil der Säule wurde jetzt mit ca. 1 cm Seesand beschichtet. Das überstehende Fließmittel wurde bei offenem Hahn abgelassen, bis es gerade in den Seesand eingesickert war. Der Hahn wurde wieder zuge dreht. 10 - 15 g des aufzutrennenden Substanzgemisches wurden in möglichst wenig 12 N NH_3 gelöst. Diese Lösung wurde mit so viel Isopropanol versetzt, bis eine erste Trübung auftrat. Diese Lösung wurde bei offenem Hahn auf die Säule aufgebracht, bis sie in den Seesand eingesickert war. Dann wurde sie mit dem oben angegebenen Fließmittel eluiert. Das Eluat wurde in Fraktionen von 15 ml aufgefangen (Fraktions-Sammler-Einsatz). Alle Fraktionen wurden dc untersucht. Die Fraktionen, die nur das gewünschte Produkt enthielten, wurden vereinigt und im Vakuum eingeeengt. Nach dem Abdampfen des Fließmittels fielen die Produkte als Ammoniumsalze an. Diese wurden im Wasser gelöst und über einen Kationenaustauscher (**s.6.3.7.**) gegeben. Das Eluat wurde mit 1 N NaOH auf pH 7 gebracht (Glaselektrode), filtriert und im Vakuum bei 40°C bis zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wurde im Exsiccator über Blaugel getrocknet.

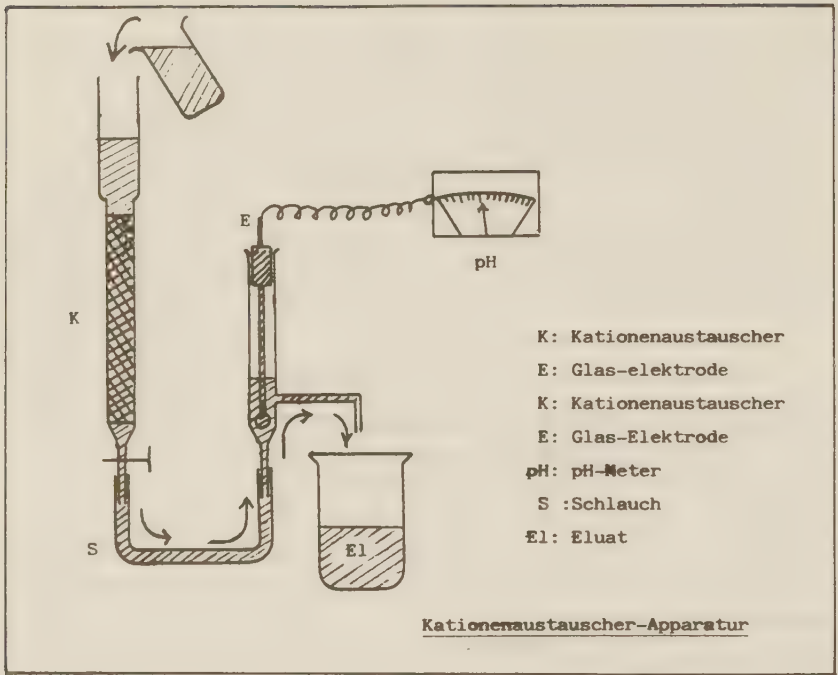


Abbildung 14

6.3.7. NaCl-Abtrennung durch Einsatz eines Kationenaustauschers

Bei den Arbeiten nach den Methoden 6.3.2. und 6.3.5. enthielten die Reaktionsansätze immer erhebliche Mengen an NaCl, die von den Produkten abgetrennt werden mußten. Die Trennung erfolgte durch den Einsatz eines Kationenaustauschers (Apparatur s. Abb. 14).

Als Säule wurde ein Glasrohr (2,5 cm Durchmesser, 30 cm lang) benutzt, dessen unterer Teil mit einem Hahn versehen war. Ein zweites Glasrohr war kleiner (1 cm Durchmesser, 10 cm lang) und hat seitlich unten einen zusätzlichen Ablauf. Die unteren Enden dieser beiden Rohre wurden enger (3,5 mm Durchmesser) ausgezogen und waren miteinander durch einen Teflon-Schlauch verbunden. Um den pH-Wert der ablaufenden Flüssigkeit ständig prüfen zu können, wurde in das 2. Glasrohr eine kleine Glaselektrode eingesetzt, die an ein pH-Meter angeschlossen war. Die Laufrichtung der Flüssigkeit ist in der Abb. 14 mit Pfeilen angedeutet. Zunächst wurden 30-40 ml Wasser in die 1. Säule bei geschlossenem Hahn gegeben. Der untere Teil wurde mit Glaswolle zugestopft, die mittels eines Glasstabes in die Säule geschoben wurde. 150 g stark saurer Kationenaustauscher (Merck, Art. 5244, Lewatit^R, S 1080 G 1, mit Farbindikator) wurden in 200-250 ml Wasser suspendiert und in die Säule gefüllt. Nachdem der Kationenaustauscher sich abgesetzt hatte, wurde das überstehende Wasser bis zur Austauscheroberfläche abgelassen. 300 ml 2 N HCl wurden auf die Säule gegeben. Mit dem Hahn wurde eine Tropfgeschwindigkeit von etwa 5-10 ml pro Minute eingestellt. Durch HCl-Behandlung schlug die Farbe des Austauschers von rot nach hellbraun um. Nachdem die gesamte Menge Salzsäure in die Säule eingesickert war, wurde die Säule portionsweise mit je 50 ml Wasser so lange eluiert, bis das ablaufende Wasser neutral reagierte (pH-Meter). Das überstehende Wasser wurde abpipettiert. 10-15 g des NaCl-haltigen Reaktionansatzes wurden in 50-100 ml Wasser gelöst. Die Lösung wurde auf die Säule aufgebracht. Mit dem Hahn wurde wieder eine Tropfgeschwindigkeit von etwa 10-15 ml pro Minute eingestellt. Nachdem die Flüssigkeit in die Säule eingesickert war, wurde die Säule wieder portionsweise mit je 50 ml Wasser so lange eluiert, bis das ablaufende Wasser neutral reagiert. Das Eluat wurde am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde im Exsiccator im Vakuum über festem KOH getrocknet.

6.3.8. Titrationmethoden

Die Titrationen wurden mit Hilfe eines Titrierautomaten (Metrohm Titroprocessor E 636) durchgeführt. Dieses ist ein Analog-digitales Meß- und Titriergerät für universelle potentiometrische Anwendungen. Die Meßwertübernahme und Reagenszugabe, sowie Aufzeichnung der Titrationskurve mit numerischer Endpunktsermittlung werden durch einen Mikrocomputer gesteuert.

Methode 1 Halogenbestimmung

30 - 50 mg Substanz, genau gewogen, wurden in 15 ml Wasser gelöst, mit 2 ml Eisessig versetzt und mit 0,1 N AgNO_3 (Silber-Elektrode Metrohm EA 252) titriert.

Der Gehalt an NaCl wird wie folgt berechnet:

$$\text{NaCl (\%)} = \frac{58,5 \times \text{Verb. (ml)} \times \text{Faktor}_{\text{Titrant}} \times 100}{\text{Einwaage (mg)}}$$

Methode 2 Bestimmung der Äquivalentmasse von Natriumsalzen der Naphthalintrisulfonsäure

Zuerst wurde das Na-Salz in die freie Säure umgewandelt, diese wurde dann mit 0,1 N KOH titriert. Diese Umwandlung erfolgte durch den Einsatz eines Kationenaustauschers (s. Abb. 14, 6.3.7.).

Für diese analytischen Untersuchungen wurde im Gegensatz zu 6.3.7. als Säule ein Glasrohr von nur 6 mm Durchmesser (25 cm lang) gewählt.

Kationenaustauscher: 3 g (Merck, stark Kationenenaustauscher, Art. 4765). Entsprechend der Größe der Säule wurde zum Regenerieren nur 10-15 ml 2 M HCl gebraucht und danach wurde die Säule portionsweise mit je 5 ml Wasser eluiert. Tropfgeschwindigkeit: 3-5 ml pro Minute.

30-40 mg Substanz, genau gewogen, wurden in 2-3 ml Wasser gelöst. Die Lösung wurde auf die einsatzfähige Säule aufgebracht. Nachdem die Flüssigkeit in die Säule eingesickert war, wurde die Säule wieder portionsweise mit je 4 ml Wasser so lange eluiert, bis das ablaufende Wasser neutral reagierte. Das Eluat (meisten 20-25 ml) wurde direkt in einem Titriergefäß (Metrohm EA 875-20) aufgefangen und mit 0,1 N KOH (Glas-Elektrode Metrohm EA 120-30) titriert.

Die Äquivalentmasse wird wie folgt berechnet:

$$\text{Äquivalentmasse} = \frac{\text{Einwaage (mg)}}{\text{Verb. (ml)} \times \text{Faktor}_{\text{Titrant}}}$$

6.4. ARBEITSVORSCHRIFTEN

6.4.1. 8-(4-Nitrobenzamido)-1,3,6-naphthalintrisulfonsäure-trinatrium-salz (3)^{40,44)}

13,8 g (36 mmol) 1-Amino-3,6,8-naphthalintrisulfonsäure (**1A**) wurden in 100 ml Wasser gelöst und mit 9,7 g (52 mmol) 4-Nitrobenzoylchlorid (**2A**) nach Arbeitsmethode 6.3.1. umgesetzt. Die wäßrige Phase wurde im Vakuum bei 40°C bis fast zur Trockne eingengt. Der pastenförmige Rückstand wurde dann auf eine Tonplatte aufgetragen und im Vakuum im Exsiccator über festem KOH getrocknet. Das Produkt war ein gelbes Pulver.

Ausbeute: 17,3 g (75,7 % d. Th., bezogen auf **1A**)

DC (Pl, Fl): hRf = 49 (Edukt **1A**: hRf = 16, grüne Fluoreszenz)

NaCl-Gehalt: 0,5 % (Methode 1)

Ber./Gef. Äq.-Masse = 211,5/217,0 (Methode 2)

C₁₇H₉N₂Na₃O₁₂S₃·2H₂O (634,47): Ber.(%): C = 32,18 H = 2,07 N = 4,41

Gef.(%): C = 31,95 H = 2,15 N = 4,38

für 96,8 % Gehalt: Ber.(%): C = 31,14 H = 2,02 N = 4,27

IR-Spektrum (cm⁻¹):

615m	680s	720s	775w	855m	930w	1050s	
1100m	1150m	1190s	1225m	1285s	1325m	1350s	
1385m	1525m	1550m	1605m	1680m	2995	breit	

250-MHz-¹H-NMR (D₆-DMSO): d/ppm =

8,02 (d, J = 1,9 Hz, 1H, H-7)

8,16 (d, J = 1,9 Hz, 1H, H-5)

8,37 und 8,42 (dd, J = 8,7 Hz, 4H, H-2' und H-6' als AA'-Teil,
H-3' und H-5' als BB'-Teil des AA'-BB' Systems)

8,48 (d, J = 1,9 Hz, 1H, H-4)

8,58 (d, J = 1,9 Hz, 1H, H-2)

12,77 (s, -CONH-, D₂O+CF₃COOD austauschbar)

UV-Spektrum (H₂O), λ_{max} (lg ε): 191 (4,56) und 238 nm (4,72)

6.4.2. 8-(4-Aminobenzamido)-1,3,6-naphthalintrisulfonsäure-trinatrium-salz (4)^{40,44)}

4,2 g (6,6 mmol) **3** wurden in 60 ml Wasser gelöst und mit 400 mg Pd/C als Katalysator nach Methode 6.3.4. hydriert.

Reaktionsdauer: 4 Stunden, H₂-Verbrauch: 450 ml

Der Katalysator wurde nach der Reaktion abfiltriert. Das Filtrat wurde

bis fast zur Trockne eingeengt. Der pastenförmige Rückstand wurde auf Tonplatte aufgetragen und im Exsiccator getrocknet. Das Produkt war ein hellgelbes Pulver. Ausbeute: 3,7 g (89,6 % d. Th.)

DC (P1, F1): hRf = 69 (E)

NaCl-Gehalt: 0,5 % (Methode 1)

Ber./Gef. Äq.-Masse = 207,5/206,5 (Methode 2)

$C_{17}H_{11}N_2Na_3O_{10}S_3 \cdot 3H_2O$ (622,51): Ber.(%): C = 32,79 H = 2,76 N = 4,50

Gef.(%): C = 31,60 H = 2,62 N = 4,35

für 97 % Gehalt: Ber.(%): C = 31,81 H = 2,68 N = 4,37

IR-Spektrum (cm^{-1}):

615s	680m	705s	760m	845w	1045s	1120m	
1150m	1205s	breit	1285s	1330w	1350w	1390w	
1415w	1490w	1510m	1535m	1570s	1600s	1610m	
3340	breit						

250-MHz- 1H -NMR-Spektrum (D_6 -DMSO): d/ppm =

5,58 (s, 2H, $-NH_2$, D_2O austauschbar)

6,59 und 7,92 (dd, J = 8,7 Hz, H-3' und H-5' als AA'-Teil,
H-2' und H-6' als BB'-Teil des AA'-BB-Systems)

7,90 (d, J = 1,9 Hz, 1H, H-7)

8,11 (d, J = 1,9 Hz, 1H, H-5)

8,44 (d, J = 1,9 Hz, 1H, H-4)

8,56 (d, J = 1,9 Hz, 1H, H-2)

12,14 (s, 1H, $-CONH-$, D_2O+CF_3COOD austauschbar)

UV-Spektrum (H_2O), λ_{max} (lg ϵ): 231 (4,62), 324 (4,23)

mit Schulter bei 289 nm (4,20)

6.4.3. 8,8'-(Carbonylbis(imino-4,1-phenylencarbonylimino))bis(1,3,6-naphthalintrisulfonsäure)-hexanatriumsalz (5)^{40,44}

15 g (24 mmol) **4** wurden in 400 ml Wasser gelöst und mit 20 ml 2 M Phosgen/Toluol (40 mmol) nach Methode 6.3.5.a. umgesetzt. Das Produkt wurde dann noch in 30 ml siedendem Methanol suspendiert, nach dem Erkalten des Ansatzes abfiltriert und wieder im Trockenschrank bei 120°C getrocknet. Das Produkt war ein weißes Pulver.

Ausbeute: 12,2 g (82 % d. Th.)

DC (P1, F2): hRf = 12

NaCl-Gehalt: 0,6 % (Methode 1)

Ber./Gef. Äq.-Masse = 205,8/202,0 (Methode 2)

$C_{35}H_{20}N_4Na_6O_{21}S_6 \cdot 4H_2O$ (1234,97): Ber.(%): C = 34,03 H = 2,29 N = 4,54

Gef.(%): C = 32,43 H = 2,11 N = 4,34

für 97,2 % Gehalt:

Ber.(%): C = 33,09 H = 2,23 N = 4,41

IR-Spektrum (cm^{-1}):

615m	680s	710m	760w	850w	930w	970w	
1050S	1120m	1150m	1195	breit	1295m	1320m	
1355w	1390w	1410w	1495m	1505m	1530m	1595m	
1645m	1680S	3400	breit				

250-MHz- 1H -NMR-Spektrum (D_6 -DMSO): d/ppm =

7,68 und 8,16 (dd, J = 8,7 Hz, 8H, 2(AA'-BB' System), H-3' und H-5'
als AA'-Teil, H-2' und H-6' als BB'-Teil)

7,96 (d, J = 1,9 Hz, 2 H, 2(H-7))

8,13 (d, J = 1,9 Hz, 2 H, 2(H-5))

8,49 (d, J = 1,9 Hz, 2 H, 2(H-4))

8,58 (d, J = 1,9 Hz, 2 H, 2(H-2))

9,11 (bs, 2 H, -HN-CO-NH-, D_2O+CF_3COOD austauschbar)

12,42 (s, 2 H, 2(-CO-NH-), D_2O+CF_3COOD austauschbar)

UV-Spektrum (H_2O), λ_{max} (lg ϵ):

201 (4,83), 236 (4,97) und 307 nm (4,71)

6.4.4. 8-(4-(4-Nitrobenzamido)-benzamido)-1,3,6-naphthalintrisulfon- säure-trinatriumsalz (6A)⁴⁰

8 g (12,9 mmol) **4** wurden in 100 ml Wasser gelöst und mit 3,9 g (21,1 mmol) **2A** nach Methode 6.3.1. oder 6.3.2. umgesetzt. Die wäßrige Phase wurde mit Natronlauge neutralisiert, bis auf ca. 50 ml eingengt und mit 200 ml Ethanol verdünnt. Der hierbei ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert, zuerst mit 100 ml 90 %igem Ethanaol, dann mit 100 ml Ethanol gewaschen und im Trockenschrank bei 80°C getrocknet. Das Produkt war ein hellgelbes Pulver. Ausbeute: 9,4 g (94,8 % d. Th.)

DC (Pl, Fl): hRf = 86

NaCl-Gehalt: - (Methode 1)

Ber./Gef. Äq.-Masse = 257,2/255,1 (Methode 2)

$C_{24}H_{14}N_3Na_3O_{13}S_3 \cdot 3H_2O$ (771,62): Ber.(%): C = 37,36 H = 2,62 N = 5,45

Gef.(%): C = 36,14 H = 2,52 N = 5,37

für 98,4 % Gehalt:

Ber.(%): C = 36,77 H = 2,58 N = 5,36

IR-Spektrum (cm^{-1}):

600s	640w	680s	700m	710m	730m	760m	
780w	840m	860w	910w	1010w	1025m	1040s	
1050s	1120w	1195	breit	1225s	1280s	1330m	
1350s	1385m	1490m	1525s	1600m	1660m	3300	
breit							

250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum (D_6 -DMSO): d/ppm =

7,93 und 8,21 (dd, $J = 8,7$ Hz, 4 H, H-3' und H-5' als AA'-Teil,
H-2' und H-6' als BB'-Teil des AA'-BB' Systems)

7,97 (d, $J = 1,9$ Hz, 1 H, H-7)

8,13 (d, $J = 1,9$ Hz, 1 H, H-5)

8,24 und 8,41 (dd, $J = 8,7$ Hz, 4 H, H-2'' und H-6'' als AA'-Teil,
H-3'' und H-5'' als BB'-Teil des AA'-BB' Systems)

8,49 (d, $J = 1,9$ Hz, 1 H, H-4)

8,59 (d, $J = 1,9$ Hz, 1 H, H-2)

10,84 (s, 1 H, -CO-N-H-1', $\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{COOD}$ austauschbar)

12,51 (s, 1 H, -CO-N-H-1, $\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{COOD}$ austauschbar)

UV-Spektrum (H_2O), λ_{max} (lg ϵ):

197 (4,75), 238 (4,76) und 307 nm (4,40)

6.4.5. 8-(4-(4-Aminobenzamido)-benzamido)-1,3,6-naphthalintrisulfon- säure-trinatriumsalz (7A)⁴⁰⁾

9,4 g (12,2 mmol) **6A** wurden in 350 ml Wasser gelöst und mit 700 mg Pd/C als Katalysator nach Methode 6.3.4. hydriert.

Reaktionsdauer: 2 Stunden, H_2 -Verbrauch: 1,1 Liter

Ausbeute: 8,5 g (91,7 % d. Th.)

DC (Pl, Fl): $\text{hRf} = 77$ (E)

NaCl-Gehalt: - (Methode 1)

Ber./Gef. Äq.-Masse = 253,2/251,7 (Methode 2)

$\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{Na}_3\text{O}_{11}\text{S}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (759,66): Ber.(%): C = 37,95 H = 3,20 N = 5,53

Gef.(%): C = 36,48 H = 2,93 N = 5,38

für 97,3 % Gehalt:

Ber.(%): C = 36,91 H = 3,11 N = 5,38

IR-Spektrum (cm^{-1}):

600s	620s	680s	715m	765m	850m	905w	
930w	960w	1050s	1130	breit	1150m	1200	
breit	1285s	1325s	1350m	1390m	1405m	1505s	
1530s	1605s	1640	breit	3450	breit		

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (D₆-DMSO): d/ppm =

5,83 (s, 2 H, -NH₂, D₂O austauschbar)

6,64 und 7,77 (dd, J = 8,7 Hz, 4 H, H-3'' und H-5'' als AA'-Teil,
H-2'' und H-6'' als BB'-Teil des AA'-BB' Systems)

7,89 und 8,15 (dd, J = 8,7 Hz, 4H, H-3' und H-5' als AA'-Teil,
H-2' und H-6' als BB'-Teil des AA'-BB' Systems)

7,96 (d, J = 1,9 Hz, 1 H, H-7)

8,13 (d, J = 1,9 Hz, 1 H, H-5)

8,49 (d, J = 1,9 Hz, 1 H, H-4)

8,58 (d, J = 1,9 Hz, 1 H, H-2)

10,03 (s, 1 H, -CO-N-H-1', D₂O+CF₃COOD austauschbar)

12,44 (s, 1 H, -CO-N-H-1, D₂O+CF₃COOD austauschbar)

UV-Spektrum (H₂O), $\lambda_{\max}$ (lg ϵ):

199 (4,73), 236 (4,71) und 311 nm (4,58)

**6.4.6. 8,8'-(Carbonylbis(imino-4,1-phenylencarbonylimino(4,1-phenylen))-
carbonylimino))bis(1,3,6-naphthalintrisulfonsäure)-
hexanatriumsalz (8A)⁴⁰⁾**

9,1 g (12 mmol) **7A** wurden in 450 ml Wasser gelöst und mit 15 ml 2 M
Phosgen/Toluol (30 mmol) nach Methode 6.3.5.a. umgesetzt. Das Produkt
war ein hellgelbes Pulver. Ausbeute: 8,7 g (94,9 % d. Th.)

DC (P1, F2): hRf = 8

NaCl-Gehalt: 10,7 % (Methode 1)

Ber./Gef. Äq.-Masse = 254,6/262,9 (Methode 2)

C₄₉H₃₀N₆Na₃O₆S₆·7H₂O (1527,29): Ber.(%): C = 38,54 H = 2,91 N = 5,51

Gef.(%): C = 30,29 H = 2,26 N = 4,26

für 75,6 % Gehalt: Ber.(%): C = 29,13 H = 2,20 N = 4,16

IR-Spektrum (cm⁻¹):

680s	710m	760m	845m	905w	930w	1045s	
1110m	1180	breit	1230	breit	1315m	1350w	
1390m	1410m	1500s	1530	breit	1590s	1650	
breit	1700S	3450	breit				

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (D₆-DMSO): d/ppm =

7,67 und 8,02 (dd, J = 8,7 Hz, 8 H, 2(AA'-BB' System), H-3'' und H-5''
als AA'-Teil, H-2'' und H-6'' als BB'-Teil)

7,93 und 8,18 (dd, J = 8,7 Hz, 8 H, 2(AA'-BB' System), H-3' und
H-5' als AA'-Teil, H-2' und H-6' als BB'-Teil)

7,97 (d, J = 1,9 Hz, 2 H, 2(H-7))
 8,14 (d, J = 1,9 Hz, 2 H, 2(H-5))
 8,49 (d, J = 1,9 Hz, 2 H, 2(H-4))
 8,59 (d, J = 1,9 Hz, 2 H, 2(H-2))
 9,89 (bs, 2 H, -HN-CO-NH-, D₂O austauschbar)
 10,41 (s, 2 H, 2(-CO-NH-1'), D₂O+CF₃COOD austauschbar)
 12,48 (s, 2 H, 2(-CO-NH-1), D₂O+CF₃COOD austauschbar)

UV-Spektrum (H₂O), $\lambda_{\max}$ (lg ϵ):

200 (5,11), 236 (5,04) und 312 nm (5,01)

6.4.7. 8-(4-(3-Nitrobenzamido)-benzamido)-1,3,6-naphthalintrisulfon- säure-trinatriumsalz (6B)⁴⁰

8 g (10,5 mmol) **4** wurden in 120 ml Wasser gelöst und mit 3,92 g (21 mmol) 3-Nitrobenzoylchlorid (**2B**) gelöst in 30 ml Toluol nach **6.3.2.** umgesetzt. Nach der Reaktion wurde die wäßrige Phase vom Toluol abgetrennt und mit 6 N HCl auf pH 1 gebracht. Der dabei entstandene Niederschlag wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde viermal mit jeweils 40 ml Ether extrahiert. Der Etherextrakt wurde verworfen. Die wäßrige Phase wurde im Vakuum bis auf 30 ml eingengt. Der hierbei entstandene Niederschlag wurde abgenutscht, zuerst mit 150 ml 90 %igem Ethanol, anschließend mit 100 ml Ethanol gewaschen und im Trockenschrank bei 70°C getrocknet. Das Produkt war ein hellgelbes Pulver.

Ausbeute: 7,8 g (94,8 % d. Th.)

DC (Pl, Fl): hRf = 73

NaCl-Gehalt: - (Methode 1)

Ber./Gef. Äq.-Masse = 257,2/251,3 (Methode 2)

C₂₄H₁₄N₃Na₃O₃S₃·3H₂O (771,62): Ber.(%): C = 37,36 H = 2,61 N = 5,45

Gef.(%): C = 34,52 H = 2,27 N = 4,93

für 93,6 % Gehalt:

Ber.(%): C = 34,97 H = 2,24 N = 5,10

IR-Spektrum (cm⁻¹):

675s	700s	755m	820w	835w	900w	920w	
1040s	1100w	1145w	1185	breit	1280m	1335m	
1350s	1385w	1400w	1475w	1525	breit	1595s	
1650	breit	3450	breit				

250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum (D_6 -DMSO): d/ppm =

7,88 (t, J = 8 Hz, 1 H, H-5'')

7,94 und 8,21 (dd, J = 8,7 Hz, 4 H, H-3' und H-5' als AA'-Teil,
H-2' und H-6' als BB'-Teil des AA'-BB' Systems)

7,97 (d, J = 1,9 Hz, 1 H, H-7)

8,14 (d, J = 1,9 Hz, 1 H, H-5)

8,45 - 8,50 (m, 3 H, H-4, H-4'' und H-6'')

8,58 (d, J = 1,9 Hz, 1 H, H-2)

8,84 (t, J = 2 Hz, 1 H, H-2'')

10,85 (s, 1 H, -CO-NH-1', $\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{COOD}$ austauschbar)

12,51 (s, 1 H, -CO-NH-1, $\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{COOD}$ austauschbar)

UV-Spektrum (H_2O), λ_{max} (lg ϵ):

235 (4,75), 281 (4,43) mit Schulter bei 224 nm (4,74)

6.4.8. 8-(4-(3-Aminobenzamido)-benzamido)-1,3,6-naphthalintrisulfon- säure-trinatriumsalz (7B)⁴⁰⁾

8,2 g (10,6 mmol) **6B** wurden in 200 ml Wasser gelöst und mit 700 mg Pd/C als Katalysator nach Methode 6.3.4. hydriert.

Reaktionsdauer: 3 Stunden, H_2 -Verbrauch: 0,9 Liter

Ausbeute: 7,1 g (85,9 % d. Th)

DC (P1, F1): hRf = 72 (E)

NaCl-Gehalt: 0,7 % (Methode 1)

Ber./Gef. Äq.-Masse = 259,2/249,6 (Methode 2)

$\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{Na}_3\text{O}_{11}\text{S}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (777,68): Ber.(%): C = 37,06 H = 3,38 N = 5,41

Gef.(%): C = 34,37 H = 2,98 N = 4,93

für 96,6 % Gehalt:

Ber.(%): C = 35,81 H = 3,26 N = 5,22

IR-Spektrum (cm^{-1}):

600s	680s	715m	760m	770w	795w	835w	
850w	930w	960w	1045s	1120m	1155m	1190s	
1225S	1280m	1330m	1355w	1385w	1410w	1490w	
1525s	1595m	1650	breit	3450	breit		

250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum (D_6 -DMSO): d/ppm =

3,55 (bs, 2 H, -NH₂, D_2O austauschbar)

6,86 (dt, J = 8 Hz, J = 1,8 Hz, 1 H, H-4'')

7,19 - 7,27 (m, 3 H, H-2'', H-5'' und H-6'')

7,91 und 8,17 (dd, J = 8,7 Hz, 4 H, H-3' und H-5' als AA'-Teil,
H-2' und H-6' als BB'-Teil des AA'-BB' Systems)

7,97 (d, J = 1,9 Hz, 1 H, H-7)
 8,17 (d, J = 1,9 Hz, 1 H, H-5)
 8,49 (d, J = 1,9 Hz, 1 H, H-4)
 8,58 (d, J = 1,9 Hz, 1 H, H-2)
 10,39 (s, 1 H, -CO-NH-1', D₂O+CF₃COOD austauschbar)
 12,46 (s, 1 H, -CO-NH-1, D₂O+CF₃COOD austauschbar)

UV-Spektrum (H₂O), $\lambda_{\max}(\lg \epsilon)$:

237 (4,75), 296 (4,40) mit Schulter bei 225 nm (4,74)

6.4.9. 8,8'-(Carbonylbis(imino-3,1-phenylencarbonylimino(4,1-phenylen)-carbonylimino))bis(1,3,6-naphthalintrisulfonsäure)-hexanatriumsalz (8B)⁴⁰

9 g (11,6 mmol) **7B** wurden in 600 ml Wasser gelöst und mit 15 ml 2 M Phosgen/Toluol (30 mmol) nach Methode 6.3.5.a. umgesetzt. Das Produkt war ein hellgelbes Pulver. Ausbeute: 9,8 g (96,6 % d. Th.)

DC (Pl,F1): hRf = 16

NaCl-Gehalt: 14,2 % (Methode 1)

Ber./Gef. Äq.-Masse = 251.6/254,2 (Methode 2)

C₄₉H₃₀N₆Na₃O₂₃S₆·6H₂O (1509,27): Ber.(%): C = 38,99 H = 2,82 N = 5,57

Gef.(%): C = 29,36 H = 2,14 N = 4,19

für 74,5 % Gehalt:

Ber.(%): C = 29,04 H = 2,09 N = 4,15

IR-Spektrum (cm⁻¹):

600m	615w	675m	760w	840w	1045s	1150S
1185s	1230S	1325w	1480w	1510	breit	1545S
1590m	1650	breit	3450	breit		

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (D₆-DMSO): d/ppm =

7,48 (t, J = 8 Hz, 2 H, 2(H-5"))

7,62 (Quasi-dd, J = 8 Hz, 2 H, 2(H-4"))

7,84 (Quasi-dd, J = 8 Hz, 2 H, 2(H-6"))

7,95 und 8,19 (dd, J = 8,7 Hz, 4 H, 2(AA'-BB' System), H-3' und H-5' als AA'-Teil, H-2' und H-6' als BB'-Teil)

7,98 (d, J = 1,9 Hz, 2 H, 2(H-7))

8,00 (Quasi-s, 2 H, 2(H-2"))

8,15 (d, J = 1,9 Hz, 2 H, 2(H-5))

8,50 (d, J = 1,9 Hz, 2 H, 2(H-4))

8,59 (d, J = 1,9 Hz, 2 H, 2(H-2))

9,77 (s, 2 H, -HN-CO-NH-, D₂O austauschbar)

10,57 (s, 2 H, 2(-CO-NH-1'), D₂O+CF₃COOD austauschbar)

12,47 (s, 2 H, 2(-CO-NH-1), D₂O+CF₃COOD austauschbar)

UV-Spektrum (H₂O), $\lambda_{\max}$ (lg ϵ):

198 (4,75), 236 (5,07) und 292 nm (4,75)

6.4.10. 4-Jodbenzoesäureethylester (15A)³⁹⁾

Zu einer auf 0°C gekühlten Suspension von 10 g (61 mmol) 4-Aminobenzoesäureethylester in 12 ml 6 N HCl wurde während 60 Minuten eine Lösung von 4,2 g (61 mmol) NaNO₂ in 25 ml Wasser getropft. Die dabei entstandene klare Lösung wurde mit 14 g (84 mmol) KJ versetzt. Der Ansatz wurde langsam auf 80°C erwärmt und weitere 10 Minuten gerührt. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung viermal mit je 100 ml CHCl₃ extrahiert. Die CHCl₃-Phase wurde zuerst mit Wasser, dann mit gesättigter Na₂S₂O₃-Lösung, wieder mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet. Nach dem Abdestillieren des CHCl₃ blieb ein öliger Rückstand zurück. Das Produkt wurde dann im Vakuum (8,8 mm) über eine Vigreux-Kolonne bei 140°C destilliert. Das Produkt war ein hellgelbes Öl, $k_{p,8,8} = 110^{\circ}\text{C}$ (lit.³⁹⁾ $k_{p,14} = 155,5^{\circ}\text{C}$)

Ausbeute: 6,7 g (40 % d. Th., bezogen auf 4-Aminobenzoesäureethylester)

DC (P1, F8): hRf = 67 (Edukt: hRf = 5)

Massenspektrum (35°C): m/z (rel. Int.%): C₉H₉JO₂ (276,18)

276(43)	247(53)	231(100)	203(30)	149(10)	127(12)	121(5)
105(9)	104(19)	105(5)	77(13)	76(75)	75(23)	74(23)
65(16)	50(60)	38(5)				

6.4.11. 4-(3-Nitrophenyl)-benzoesäureethylester (13B)^{3,21,27)}

15,6 g (62,5 mmol) 3-Jodnitrobenzol (16A) und 13,8 g (50 mmol) 4-Jodbenzoesäureethylester (15A) wurden unter Rühren langsam auf 190–200°C (Metallbad) erhitzt. 12,8 g aktivierte Kupferbronze⁶⁾ wurden in kleinen Portionen innerhalb von 30 Minuten zugegeben. Anschließend wurde der Ansatz 5–6 Stunden bei 235–245°C gerührt. Nach dem Erkalten wurde der Reaktionskuchen mehrfach mit insgesamt 250 ml heißem Toluol extrahiert. Die Toluolauszüge wurden 30 Minuten mit 10 g Aktivkohle gerührt und filtriert. Das Filtrat wurde auf ca. 80 ml eingeeengt. Durch Säulenchromatographie an 120 g Kieselgel mit Toluol als Elutionsmittel ließ sich das Produkt von Verunreinigungen und den beiden Nebenprodukten, 3,3'-Dinitrobiphenyl (Schmp.: 200°C, Lit.⁴¹⁾ 202°C) und

Biphenyl-4,4'-dicarbonsäurediethylester (Schmp.: 113°C, Lit.⁴⁵⁾ 114°C), trennen. Das Rohprodukt (4,7 g) wurde aus 40 ml Ethanol umkristallisiert. Ausbeute: 3,6 g (26,6 % d. Th., bezogen auf **15A**)
Schmp.: 113-114°C (Lit.^{3,21,27}) 113-114,5°C)

DC (P2, F8): hRf = 22

(P1, F8): hRf = 47 (**16A**: hRf = 83

15A: hRf = 67

Nebenprodukt 1: 3,3'-Dinitrobiphenyl: hRf=58

Nebenprodukt 2: Biphenyl-4,4'-dicarbonsäure-
diethylester: hRf = 29)

C₁₅H₁₃NO₄ (271,29): Ber.(%): C = 66,41 H = 4,84 N = 5,16

Gef.(%): C = 66,26 H = 4,65 N = 5,20

Massenspektrum (80°C): m/z (rel. Int.%)=

271(46)	243(52)	227(21)	226(100)	210(2)	198(4)	197(4)	
181(5)	180(18)	153(46)	152(25)	151(25)	150(9)	140(3)	
126(5)	115(2)	76(21)	63(10)	51(3)			

IR-Spektrum (cm⁻¹):

630w	675m	685m	695m	735s	765s	805w	
810m	850s	875m	895m	940w	1015m	1105s	
1115s	1125s	1180m	1190m	1280s	1290S	1350s	
1400s	1475m	1510m	1530s	1610s	1700s	1710S	
2900w	2945w	2980m	3060w	3080w			

6.4.12. 4-(3-Nitrophenyl)-benzoesäure (**14B**)^{3,19,27)}

3,6 g (13,2 mmol) **13B** (Rohprodukt) wurden in 50 ml Ethanol gelöst und mit 5 ml 1 N NaOH unter Rückflußkühlung erhitzt. Reaktionsdauer: 30 Minuten. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgezogen und der Rückstand in 100 ml heißem Wasser gelöst. Nach dem Erkalten wurde die Lösung dreimal mit 30 ml Ether extrahiert. Die Etherextrakte wurden verworfen. Die wäßrige Phase wurde anschließend mit 6 N HCl angesäuert. Der dabei ausgefallene weiße Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Trockenschrank bei 80°C getrocknet. Ausbeute: 3 g (93 % d. Th.)
Schmp.: 315-316°C (umkrist. aus Ethanol) Lit.^{3,19,27)} 313°C

DC (P1, F6): hRf = 43

C₁₃H₉NO₄ (243,23): Ber.(%): C = 64,20 H = 3,73 N = 5,76

Gef.(%): C = 64,11 H = 3,56 N = 5,71

Massenspektrum (160°C): m/z (rel. Int. %) =

243(100)	226(13)	213(2)	198(4)	197(29)	185(13)	180(4)
179(5)	168(3)	161(3)	154(60)	153(60)	152(100)	151(46)
150(15)	141(10)	140(4)	139(9)	127(8)	126(9)	115(9)
105(7)	91(8)	89(4)	77(11)	76(31)	75(17)	74(9)
63(18)	51(12)	50(10)	38(7)			

IR-Spektrum (cm^{-1}):

630w	670s	695m	730s	755s	770s	800s
855s	875m	910m	925m	1000s	1010s	1100w
1130w	1190s	1265m	1290s	1300s	1310s	1320s
1355s	1400w	1420s	1440s	1475w	1505s	1515s
1530s	1560w	1580w	1610s	1680	breit	2550
breit	2680	breit	2850	breit	2950	breit

250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum (D_6 -DMSO): d/ppm =

7,79 (t, J = 8 Hz, 1 H, H-5')

7,91 und 8,07 (dd, J = 8 Hz, 4 H, H-3 und H-5 als AA'-Teil,
H-2 und H-6 als BB'-Teil des AA'-BB' Systems)

8,21 (Quasi-dd, J = 8 Hz, 1 H, H-6')

8,26 (Dublett von Quartett, J=8 Hz, J=2 Hz, J=1 Hz, 1 H, H-4')

8,49 (Quasi-t, J = 2 Hz, J = 1,5 Hz, 1 H, H-2')

12 - 13 (bs, 1 H, -COOH, D_2O austauschbar)

6.4.13. 4-(3-Nitrophenyl)-benzoylchlorid (9B)

12,8 g (53 mmol) **14B** wurden in 50 ml Toluol suspendiert und mit 6,5 ml (90 mmol) Thionylchlorid nach Methode 6.3.3. umgesetzt.

Ausbeute: 14 g (100 % d. Th.)

Schmp.: 161° C

Massenspektrum (35°C): m/z (rel. Int. %) = $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{ClNO}_3$ (261,67)

263(2)	261(7)	227(16)	226(100)	198(4)	184(5)	180(16)
168(3)	153(6)	152(35)	151(19)	150(7)	141(2)	139(5)
126(4)	115(2)	113(2)	90(5)	76(22)	75(22)	74(4)
63(10)	51(4)	50(5)	39(2)			

IR-Spektrum (cm^{-1}):

630w	645m	675m	685m	720s	730s	755m
760s	770m	800m	845m	850m	870m	885m
905w	1010w	1100w	1120w	1175s	1210m	1265w

1295s	1320m	1335s	1410w	1420m	1435m	1475w	
1505s	1515s	1530S	1560w	1580w	1610s	1690s	
1730m	1780m	2550	breit	2650	breit	2900	
breit	3090m						

6.4.14. 8-(4-(3-Nitrophenyl)-benzamido)-1,3,5-naphthalintrisulfonsäure-trinatriumsalz (10B)

11 g (25,7 mmol) **1B** wurden in 100 ml Wasser gelöst und mit einer Suspension von 13,5 g (52 mmol) **9B** in 50 ml Toluol nach Methode 6.3.2. umgesetzt. Anschließend wurde dieses Produkt nach Methode 6.3.6. isoliert. Ausbeute: 8,8 g (45,9 % d. Th., bezogen auf **1B**)

DC (Pl, F4): hRf = 48 (Edukt **1B**: hRf = 20, grüne Fluoreszenz)

NaCl-Gehalt: - (Methode 1)

Ber./Gef. Äq.-Masse = 248,9/251,6 (Methode 2)

$C_{23}H_{13}N_2Na_3O_{12}S_3 \cdot 4H_2O$ (746,61): Ber.(%): C = 37,00 H = 2,84 N = 3,75
Gef.(%): C = 34,64 H = 2,52 N = 3,48

für 92,2 % Gehalt: Ber.(%): C = 34,13 H = 2,61 N = 3,45

IR-Spektrum (cm^{-1}):

640m	660s	675s	690m	730s	760m	800m	
840m	880w	900w	985w	1015S	1045s	1071s	
1100w	1200	breit	1265S	1275S	1320s	1350s	
1385w	1490s	1510s	1525s	1535s	1550S	1595s	
1610S	1640	breit	1675s	3450	breit		

250-MHz- 1H -NMR-Spektrum (D_6 -DMSO): d/ppm =

7,83 (t, J = 8 Hz, 1 H, H-5'')

7,95 und 8,31 (dd, J = 8,4 Hz, 4 H, H-3' und H-5' als AA'-Teil,
H-2' und H-6' als BB'-Teil des AA'-BB' Systems)

8,09 (s, 2 H, H-6 und H-7, nach D_2O Austausch: 2 d, J = 8,4 Hz)

8,26 - 8,32 (m, 4 H, H-4'', H-6'' und BB'-Teil des AA'-BB' Systems)

8,56 (Quasi-t, 1 H, J = 2 Hz, J = 1,5 Hz, H-2'')

8,64 (d, J = 1,9 Hz, 1 H, H-4)

9,41 (d, J = 1,9 Hz, 1 H, H-2)

12,78 (s, 1 H, -CO-NH, D_2O+CF_3COOD austauschbar)

UV-Spektrum (H_2O), λ_{max} (lg ϵ): 194 (4,66), 205 (4,64), 235 (4,65),
310 (4,17) mit Schulter bei 265 nm (4,49)

6.4.15. 8-(4-(3-Aminophenyl)-benzamido)-1,3,5-naphthalintrisulfonsäure-trinatriumsalz (11B)

4 g (5,36 mmol) **10B** wurden in 50 ml Wasser gelöst und mit 300 mg Pd/C als Katalysator nach Methode 6.3.4. hydriert. Reaktionsdauer: 3 Stunden, H₂-Verbrauch: 550 ml. Das Produkt war ein hellbraunes Pulver.

Ausbeute: 2,8 g (72,9 % d. Th.)

DC (Pl, F4): hRf = 25 (E)

NaCl-Gehalt: - (Methode 1)

Ber./Gef. Äq.-Masse = 238,9/234,9 (Methode 2)

C₂₃H₁₅N₂Na₃O₁₀S₃·4H₂O (716,63): Ber.(%): C = 38,55 H = 3,25 N = 3,91

Gef.(%): C = 36,81 H = 3,01 N = 3,71

für 96,8 % Gehalt:

Ber.(%): C = 37,29 H = 3,14 N = 3,78

IR-Spektrum (cm⁻¹):

605s	645s	655s	670s	685s	710s	750m	
760m	780w	800w	830w	845m	905w	990w	
1020m	1040s	1075m	1120S	1150S	1190	breit	
1205S	1280w	1340s	1380w	1400w	1480m	1510m	
1530m	1570w	1590S	1600s	1640	breit	3450	
breit							

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (D₆-DMSO): d/ppm =

5,35 (bs, 2 H, -NH₂ D₂O austauschbar)

6,64 (Quasi-dd, J = 8 Hz, J = 2 Hz, 1 H, H-4'')

6,91 (Quasi-d, J = 8 Hz, J = 1,5 Hz, J = 1 Hz, 1 H, H-6'')

6,96 (Quasi-s, J = 2 Hz, J = 1,5 Hz, 1 H, H-2'')

7,16 (t, J = 8 Hz, 1 H, H-5'')

7,68 und 8,21 (dd, J = 8,4 Hz, 4 H, H-3' und H-5' als AA'-Teil, H-2' und H-6' als BB'-Teil des AA'-BB' Systems)

8,07 (s, 2 H, H-6 und H-7, nach D₂O Austausch: 2 d, J = 8,4 Hz)

8,64 (d, J = 1,9 Hz, 1 H, H-4)

9,41 (d, J = 1,9 Hz, 1 H, H-2)

12,68 (s, 1H, -CO-NH, D₂O+CF₃COOD austauschbar)

UV-Spektrum (H₂O), λ_{max} (lg ε): 205 (4,66), 235 (4,58), 313 (4,09) mit Schulter bei 276 nm (4,22)

6.4.16. 8,8'-(Carbonylbis(imino-3,1-phenylen(4,1-phenylen)carbonyl-imino))bis(1,3,5-naphthalintrisulfonsäure)-hexanatrium-salz (12B)

3,8 g (5,3 mmol) **11B** wurden in 40 ml Wasser gelöst und mit 10 ml 2 M Phosgen/Toluol (20 mmol) nach Methode 6.3.5.b. umgesetzt. Das Produkt war ein hellrosafarbiges Pulver. Ausbeute: 3,4 g (90,2 % d. Th.)

DC (Pl, F5): hRf = 33 (**11B**: hRf = 51)

(Pl, F4): hRf = 18

NaCl-Gehalt: 1,3 % (Methode 1)

Ber./Gef. Äq.-Masse = 238,6/237,2 (Methode 2)

$C_{47}H_{28}N_4Na_6O_{21}S_6 \cdot 6H_2O$ (1423,21): Ber.(%): C = 39,67 H = 2,84 N = 3,94

Gef.(%): C = 35,38 H = 2,57 N = 3,56

für 89,3 % Gehalt:

Ber.(%): C = 35,42 H = 2,54 N = 3,52

IR-Spektrum (cm^{-1}):

640m	650m	670m	690m	760m	780w	810w	
850m	915w	990w	1020S	1040s	1070m	1110S	
1145m	1170S	1190	breit	1220S	1280w	1330s	
1390w	1445m	1475m	1510S	1525	breit	1545S	
1590S	1610m	1640	breit	3450	breit		

250-MHz- 1H -NMR-Spektrum (D_6 -DMSO): d/ppm =

7,39 (Quasi-d, J = 8 Hz, 2 H, 2(H-4"))

7,45 (t, J = 8 Hz, 2 H, 2(H-5"))

7,65 (Quasi-dd, J = 8 Hz, J = 2 Hz, 2 H, 2(H-6"))

7,79 und 8,27 (dd, J = 8,4 Hz, 8 H, 2(AA'-BB' System), H-3' und H-5' als AA'-Teil, H-2' und H-6' als BB'-Teil)

7,82 (Quasi-s, J = 2 Hz, J = 1,5 Hz, 2 H, 2(H-2"))

8,09 (s, 4 H, 2(H-6) und 2(H-7), nach D_2O Austausch: 2d, J=8,4 Hz)

8,65 (d, J = 1,9 Hz, 2 H, 2(H-4))

9,06 (bs, 2 H, -HN-CO-NH-, austauschbar)

9,42 (d, J = 1,9 Hz, 2 H, 2(H-2))

12,72 (s, 2 H, 2(-CO-NH-), D_2O+CF_3COOD austauschbar)

UV-Spektrum (H_2O), λ_{max} (lg ϵ):

209 (4,85), 235 (4,83) mit Schulter bei 315 nm (4,38)

6.4.17. (4-(4-Nitrophenyl)-phenyl)-methylketon (18C)¹²⁾

Zu einer Lösung von 2 g (10 mmol) 4-Nitrobiphenyl (**17C**) in 30 ml CS₂ wurden 8 g (60 mmol) wasserfreies AlCl₃ gegeben. Unter Rühren wurden langsam 2,4 g (31 mmol) Acetylchlorid zugetropft. Anschließend wurde der Ansatz noch 10 Stunden bei 40–50°C unter Rückflußkühlung gerührt. Danach wurde die Mischung in 500 ml Eiswasser gegossen. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und in 50 ml Toluol suspendiert. Die Suspension wurde filtriert. Das Filtrat wurde mit CaCl₂ getrocknet und danach im Vakuum bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand war eine hellgelbe Substanz (1,5 g). Diese wurde aus 60 ml Ethanol umkristallisiert. Das Produkt war ein hellbraunes Pulver.

Ausbeute: 0,8 g (31,2 % d. Th., bezogen auf **17C**)

Schmp.: 150–152°C (Lit.¹²⁾ 152–153°C)

DC (Pl, F8): hRf = 12 (Edukt **17C**: hRf = 77)

C₁₄H₁₁NO₃ (241,24) : Ber.(%): C = 69,69 H = 4,61 N = 5,81

Gef.(%): C = 69,61 H = 4,31 N = 5,64

Massenspektrum (100°C): m/z (rel. Int. %) =

241(34)	227(15)	226(100)	197(4)	195(2)	180(8)	179(21)
168(3)	165(2)	153(4)	152(26)	151(15)	150(6)	140(2)
138(4)	126(3)					

IR-Spektrum (cm⁻¹):

605m	690w	725m	750m	770w	825s	850m
870w	955m	1105w	1260s	1335s	1390m	1420w
1505s	1560w	1590s	1600s	1680s	2820w	2900w
3050w						

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (D₆-DMSO): d/ppm =

2,63 (s, 3 H, -CH₃)

7,94 und 8,09 (dd, J = 8,7 Hz, 4H, H-3 und H-5 als AA'-Teil,
H-2 und H-6 als BB'-Teil des AA'-BB' Systems)

8,03 und 8,33 (dd, J = 9 Hz, 4H, H-2' und H-6' als AA'Teil,
H-3' und H-5' als BB'-Teil des AA'-BB' Systems)

6.4.18. 4-(4-Nitrophenyl)-benzoesäure (14C)^{10,12)}

1 g (4 mmol) der Verbindung **18C** (Rohprodukt), 3 g KMnO₄ und 1 g Na₂CO₃ wurden in 100 ml Wasser langsam erhitzt, bis die Farbe des Permanganats verschwunden war. Nach dem Erkalten wurde die Lösung mit 6 N H₂SO₄ angesäuert. Es wurde wieder erhitzt, wobei soviel feste Oxalsäure

zugegeben wurde, bis die braune Farbe verschwunden war. Die weiße Fällung wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Trockenschrank bei 120° C getrocknet. Die 600 mg Rohprodukt wurden aus 50 ml Ethanol umkristallisiert. Ausbeute: 450 mg (46,3 % d. Th.)

Schmp.: 336°C (Lit.^{10,12}) 335°C)

DC (P2, F6): hRf = 22

C₁₃H₉NO₄ (243,23): Ber.(%): C = 64,19 H = 3,74 N = 5,76

Gef.(%): C = 63,93 H = 3,41 N = 5,65

Massenspektrum (180°C): m/z (rel. Int. %) =

243(100)	227(5)	226(9)	214(16)	213(32)	197(6)	186(17)
185(31)	180(3)	179(4)	168(3)	157(7)	154(14)	153(31)
152(100)	151(60)	150(23)	141(9)	140(6)	139(15)	127(11)
126(14)	115(13)	101(7)	90(4)	77(13)	76(23)	75(18)
63(18)	51(27)	39(38)				

IR-Spektrum (cm⁻¹):

675m	695m	740s	780m	785m	805w	860s
890w	930	breit	1005w	1115w	1130w	1190m
1290s	1305S	1325s	1355s	1405S	1420S	1430s
1440w	1520s	1570w	1580m	1605s	1610s	1675s
2550w	2680w	2900	breit			

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (D₆-DMSO): d/ppm =

7,77 und 7,93 (dd, J = 8,4 Hz, 4 H, H-3 und H-5 als AA'-Teil,

H-2 und H-6 als BB'-Teil des AA'-BB' Systems)

7,88 und 8,18 (dd, J = 8,9 Hz, 4 H, H-2' und H-6' als AA'-Teil,

H-3' und H-5' als BB'-Teil des AA'-BB' Systems)

12 - 13 (bs, 1 H, -COOH, austauschbar)

6.4.19. 4-(4-Nitrophenyl)-benzoylchlorid (9C)^{23,25)}

10 g (41 mmol) **14C** wurden in 100 ml Toluol suspendiert und mit 5 ml (70 mmol) Thionylchlorid nach Methode 6.3.3. umgesetzt.

Ausbeute: 9,9 g (92 % d. Th.)

Schmp.: 191°C (Lit.^{23,25)} 194°C)

Massenspektrum (100° C): m/z (rel. Int. %) C₁₃H₈ClNO₃ (261,67) =

263(3)	261(11)	226(100)	181(15)	180(43)	168(8)	153(13)
152(89)	151(53)	139(14)	126(15)	125(6)	101(6)	89(6)
76(36)	63(22)	50(16)	38(20)	36(41)		

IR-Spektrum (cm^{-1}):

650s	680s	750m	835s	855s	870m	885m	
1005w	1105w	1175s	1215s	1325S	1345s	1400m	
1420w	1515s	1575w	1595s	1605s	1675w	1700s	
1735m	1770m	3450	breit				

6.4.20. 8-(4-(4-Nitrophenyl)-benzamido)-1,3,5-naphthalintrisulfonsäure-trinatriumsalz (10C)

15 g (35 mmol) **1B** wurden in 120 ml Wasser gelöst und mit einer Suspension von 18,3 g (70 mmol) **9C** in 120 ml Toluol nach Methode 6.3.2. bei pH 6 umgesetzt. Anschließend wurde das Produkt nach Methode 6.3.6. isoliert. Das Produkt war ein gelbes Pulver.

Ausbeute: 7,1 g (30 % d. Th., bezogen auf **1B**)

DC (P1, F3): hRf = 69 (**1B**: hRf = 30, grüne Fluoreszenz)

NaCl-Gehalt: - (Methode 1)

Ber./Gef. Äq.-Masse = 224,8/220,7 (Methode 2)

$\text{C}_{23}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{Na}_3\text{O}_{12}\text{S}_3$ (674,53): Ber.(%): C = 40,95 H = 1,95 N = 4,15

Gef.(%): C = 38,98 H = 1,87 N = 3,92

für 95,9 % Gehalt: Ber.(%): C = 39,27 H = 1,87 N = 3,98

IR-Spektrum (cm^{-1}):

610s	670s	700m	735m	740m	765w	800w	
835m	1010w	1040s	1110w	1150m	1165m	1195s	
1205s	1230S	1280w	1330s	1350s	1505s	1535s	
1545S	1595s	1640w	1660s	3450	breit		

250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum (D_6 -DMSO): d/ppm =

7,95 und 8,33 (dd, J = 8,4 Hz, 4 H, H-3' und H-5' als AA'-Teil,
H-2' und H-6' als BB'-Teil des AA'-BB' systems)

8,10 (s, 2H, H-6 und H-7, nach D_2O Austausch: 2 d, J = 8,4 Hz)

8,13 und 8,39 (dd, J = 8,7 Hz, 4 H, H-2'' und H-6'' als AA'-Teil,
H-3'' und H-5'' als BB'-Teil des AA'-BB' Systems)

8,64 (d, J = 1,9 Hz, 1 H, H-4)

9,42 (d, J = 1,9 Hz, 1 H, H-2)

12,80 (s, 1 H, -CO-NH, $\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{COOD}$ austauschbar)

UV-Spektrum (H_2O), λ_{max} (lg ϵ):

200 (4,67), 235 (4,53) und 323 nm (4,34)

6.4.21. 8-(4-(4-Aminophenyl)-benzamido)-1,3,5-naphthalintrisulfonsäure-trinatriumsalz (11C)

10 g (5,36 mmol) **10C** wurden in 150 ml Wasser gelöst und mit 400 mg Pd/C als Katalysator nach Methode **6.3.4.** hydriert. Reaktionsdauer: 3 Stunden
H₂-Verbrauch: 1,1 Liter. Das Produkt war ein hellgelbes Pulver.

Ausbeute: 7,8 g (80,7 % d. Th.)

DC (Pl, F3): hRf = 56 (E)

NaCl-Gehalt: - (Methode 1)

Ber./Gef. Äq.-Masse = 220,9/220,2 (Methode 2)

C₂₃H₁₅N₂Na₃O₁₀S₃·H₂O (662,57): Ber.(%): C = 41,70 H = 2,60 N = 4,23

Gef.(%): C = 37,62 H = 2,39 N = 3,84

für 90,8 % Gehalt:

Ber.(%): C = 37,85 H = 2,36 N = 3,84

IR-Spektrum (cm⁻¹):

660m	705m	750w	800w	825m	850S	920w	
1025S	1040S	1070m	1110w	1145m	1160m	1185S	
1195s	1220S	1280w	1330m	1485m	1495m	1525m	
1530m	1600m	1640	breit	1680S	3450	breit	

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (D₆-DMSO): d/ppm =

5,36 (s, 2H, -NH₂, austauschbar)

6,68 und 7,50 (dd, J = 8,6 Hz, 4 H, H-3'' und H-5'' als AA'-Teil, H-2'' und H-6'' als BB'-Teil des AA'-BB' Systems)

7,67 und 8,15 (dd, J = 8,4 Hz, 4 H, H-3' und H-5' als AA'-Teil, H-2' und H-6' als BB'-Teil des AA'-BB' Systems)

8,06 (s, 2 H, H-6 und H-7, nach D₂O Austausch: 2d, J = 8,4 Hz)

8,62 (d, J = 1,9 Hz, 1 H, H-4)

9,39 (d, J = 1,9 Hz, 1 H, H-2)

12,63 (s, 1 H, -CO-NH, D₂O+CF₃COOD austauschbar)

UV-Spektrum (H₂O), λ_{max} (lg ε):

201 (4,65), 2,32 (4,53) und 320 nm (4,25)

6.4.22. 8,8'-(Carbonylbis(imino-4,1-phenylen(4,1-phenylen)carbonyl-imino))bis(1,3,5-naphthalintrisulfonsäure)-hexanatrium-salz (12C)

3 g (4,7 mmol) **11B** wurden in 50 ml Wasser gelöst und mit 5 ml 2 M Phosgen/Toluol (10 mmol) nach Methode **6.3.5.b.** umgesetzt. Das Produkt war ein hellbraunes Pulver. Ausbeute: 2,9 g (93,6 % d. Th.)

DC (Pl, F3): hRf = 36

NaCl-Gehalt: 22,2 % (Methode 1)

Ber./Gef. Äq.-Masse = 234,3/236,3 (Methode 2)

$C_{47}H_{28}N_4Na_6O_{21}S_6 \cdot 5H_2O$ (1405,19): Ber.(%): C = 40,06 H = 2,70 N = 3,98

Gef.(%): C = 27,27 H = 1,96 N = 2,86

für 69,2 % Gehalt:

Ber.(%): C = 27,72 H = 1,89 N = 2,76

IR-Spektrum (cm^{-1}):

660m	685m	750w	785w	835w	910w	985S	
1000m	1040s	1070w	1115S	1145m	1160m	1190	
breit	1220S	1295w	1330s	1420w	1485m	1520s	
1540s	1555S	1595s	1640m	1650m	3450	breit	

250-MHz- 1H -NMR-Spektrum (D_6 -DMSO): d/ppm =

7,64 und 7,75 (dd, J = 8,8 Hz, 8 H, 2(AA'-BB' System), H-3" und H-5"
als AA'-Teil, H-2" und H-6" als BB'-Teil)

7,79 und 8,22 (dd, J = 8,5 Hz, 8 H, 2(AA'-BB' System), H-3' und
H-5' als AA'-Teil, H-2' und H-6' als BB'-Teil)

8,07 (s, 4 H, 2(H-6) und 2(H-7), nach D_2O Austausch: 2d, J=8,4 Hz)

8,62 (d, J = 1,9 Hz, 2 H, 2(H-4))

9,41 (d, J = 1,9 Hz, 2 H, 2(H-2))

9,86 (bs, 2 H, -HN-CO-NH-, D_2O austauschbar)

12,68 (s, 2 H, 2(-CO-NH-), D_2O+CF_3COOD austauschbar)

6.4.23. (4-(2-Nitrophenyl)-phenyl)-methylketon (18A)^{10,12)}

8 g (20 mmol) 2-Nitrobiphenyl (17A), 48 g (62 mmol) Acetylchlorid und 16 g (120 mmol) wasserfreies $AlCl_3$ wurden in 60 ml CS_2 wie in 6.4.17. beschrieben umgesetzt. Das Rohprodukt (1,7 g) wurde aus 50 ml Ethanol umkristallisiert. Ausbeute: 1,4 g (29 % d. Th., bezogen auf 17A)

Schmp.: 108°C (Lit.^{10,12)} 110°C)

DC (Pl, F8): hRf = 12 (17A: hRf = 77)

$C_{14}H_{11}NO_3$ (241,24): Ber.(%): C = 69,69 H = 4,61 N = 5,81

Gef.(%): C = 69,48 H = 4,30 N = 5,83

Massenspektrum (40°C): m/z (rel. Int. %) =

241(32)	227(26)	226(100)	214(5)	213(31)	198(4)	182(8)	
181(7)	180(28)	170(17)	168(7)	166(7)	153(17)	152(52)	
151(20)	150(11)	142(7)	140(6)	139(13)	126(9)	115(12)	
90(11)	89(5)	77(8)	76(31)	63(13)	43(75)		

IR-Spektrum (cm^{-1}):

645s	695s	730s	750s	780s	830s	840m	
850s	960m	1000w	1185m	1270s	1290m	1345s	
1400m	1505s	1575m	1600s	1665s	1675s	2850w	
3040w	3060w	3450	breit				

250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum (D_6 -DMSO): d/ppm =

2,63 (s, 3 H, $-\text{CH}_3$)

7,52 und 8,04 (dd, $J = 8,3$ Hz, 4 H, H-3 und H-5 als AA'-Teil,
H-2 und H-6 als BB'-Teil des AA'-BB Systems)

7,61 (dd, $J = 8$ Hz, $J = 2$ Hz, 1 H, H-6')

7,70 (td, $J = 8$ Hz, $J = 2$ Hz, 1 H, H-4')

7,82 (td, $J = 8$ Hz, $J = 2$ Hz, H-5')

8,07 (dd, $J = 8$ Hz, $J = 2$ Hz, 1 H, H-3' zum Teil durch den AA'-
Teil des AA'-BB' Systems verdeckt)

6.4.24. 4-(2-Nitrophenyl)-benzoesäure (14A)^{10,12,17}

1 g (4 mmol) **14C**, 3 g KMnO_4 und 1 g Na_2CO_3 wurden in 100 ml Wasser wie in 6.4.18. beschrieben umgesetzt. Es ergaben sich 500 mg Rohprodukt, die aus 20 ml Ethanol umkristallisiert wurden.

Ausbeute: 400 mg (40 % d. Th.)

Schmp.: 250°C (Lit.^{12,17}) 250°C , Lit.¹⁰) 259°C)

DC (P2, F6): $\text{hRf} = 23$

$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NO}_4$ (243,23): Ber.(%): C = 64,19 H = 3,74 N = 5,76

Gef.(%): C = 63,88 H = 3,48 N = 5,58

Massenspektrum (120°C): m/z (rel. Int. %) =

243(41)	227(6)	226(31)	216(14)	215(100)	198(22)	182(21)	
170(56)	168(18)	152(95)	151(56)	142(50)	140(19)	129(16)	
128(15)	126(14)	115(61)	105(70)	91(11)	89(10)	77(73)	
76(38)	63(21)	51(38)	43(32)				

IR-Spektrum (cm^{-1}):

670m	695m	750s	775w	785w	805w	885w	
930m	1005w	1110w	1130w	1185m	1250s	1295s	
1320s	1350s	1425s	1515S	1565w	1575m	1600s	
1605s	1670s	1690s	2550	bis	3040	breit	

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (D₆-DMSO): d/ppm =

7,44 und 8,02 (dd, J = 8,2 Hz, 4 H, H-3 und H-5 als AA'-Teil,

H-2 und H-6 als BB'-Teil des AA'-BB' Systems)

7,59 (dd, J = 8 Hz, J = 2 Hz, 1 H, H-6')

7,68 (td, J = 8 Hz, J = 2 Hz, 1 H, H-4')

7,82 (td, J = 8 Hz, J = 2 Hz, 1 H, H-5')

8,05 (dd, J = 8 Hz, J = 2 Hz, 1 H, H-3')

12,5 - 13,5 (bs, 1 H, COOH, austauschbar)

6.4.25. 4-(2-Nitrophenyl)-benzoylchlorid (9A)²³⁾

10 g (41 mmol) **14A** wurden in 100 ml Toluol suspendiert und mit 5 ml (70 mmol) Thionylchlorid nach Arbeitsmethode 6.3.3. umgesetzt.

Ausbeute: 9,5 g (89 % d. Th.)

Schmp.: 70-71°C (Lit.²³⁾ 71,5-72,5°C)

Massenspektrum (35°C): m/z (rel. Int. %): C₁₃H₈ClNO₃ (261,67):

261(11)	233(11)	227(35)	226(100)	198(16)	180(34)	168(12)
153(24)	152(79)	151(38)	139(25)	126(17)	115(19)	90(15)
76(71)	75(20)	63(31)	57(26)	36(61)		

IR-Spektrum (cm⁻¹):

650m	680s	750s	785m	830m	855s	860s
890s	1000m	1175s	1205s	1250w	1350s	1400w
1430w	1505S	1520s	1560w	1580w	1600s	1670w
1690S	1720s	1765s	2550	bis	3450	breit

6.4.26. 8-(4-(2-Nitrophenyl)-benzamido)-1,3,5-naphthalintrisulfon- säure-trinatriumsalz (10A)

7 g (16,3 mmol) **1B** wurden in 60 ml Wasser gelöst und mit einer Suspension von 7,8 g (30 mmol) **9A** in 40 ml Toluol nach Methode 6.3.2. bei pH 6 umgesetzt. Anschließend wurde **10A** nach Methode 6.3.6. isoliert. Das Produkt war ein hellbraunes Pulver. Ausbeute: 3,7 g (31 % d. Th.)

DC (Pl, F3): hRf = 51

NaCl-Gehalt: - (Methode 1)

Ber./Gef. Äq.-Masse = 242,9/236,5 (Methode 2)

C₂₃H₁₃N₂Na₃O₁₂S₃·3H₂O (728,59): Ber.(%): C = 37,92 H = 2,63 N = 3,85

Gef.(%): C = 35,40 H = 2,41 N = 3,57

für 95,7 % Gehalt:

Ber.(%): C = 36,27 H = 2,52 N = 3,68

IR-Spektrum (cm^{-1}):

635w	670m	690m	725m	745m	770w	780w	
840w	855m	910m	1000m	1015S	1040s	1070w	
1140s	1160s	1190s	1215S	1330s	1470w	1495S	
1505S	1520s	1600m	1680	breit	3450	breit	

250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum (D_6 -DMSO): d/ppm =

7,50 und 8,27 (dd, $J = 8,2$ Hz, 4 H, H-3' und H-5' als AA'-Teil,
H-2' und H-6' als BB'-Teil des AA'-BB' Systems)

7,66 (m, 2 H, H-4'' und H-6'')

7,84 (td, $J = 8$ Hz, $J = 2$ Hz, 1 H, H-5'')

8,04 (dd, $J = 8$ Hz, $J = 2$ Hz, 1 H, H-3'')

8,07 (s, 2 H, H-6 und H-7, nach D_2O Austausch: 2d, $J = 8,4$ Hz)

8,65 (d, $J = 1,9$ Hz, 1 H, H-4)

9,42 (d, $J = 1,9$ Hz, 1 H, H-2)

12,74 (s, 1 H, -CO-NH, $\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{COOD}$ austauschbar)

UV-Spektrum (H_2O), λ_{max} (lg ϵ):

198 (4,66), 234 (4,60) und 316 nm (4,24)

6.4.27. 8-(4-(2-Aminophenyl)-benzamido)-1,3,5-naphthalintrisulfon- säure-trinatriumsalz (11A)

7,2 g (9,9 mmol) 10A wurden in 100 ml Wasser gelöst und mit 600 mg Pd/C als Katalysator nach Methode 6.3.4. hydriert. Reaktionsdauer: 5 Stunden, H_2 -Verbrauch: 1,2 Liter. Das Produkt war ein hellbraunes Pulver.

Ausbeute: 6,1 g (88,4 % d. Th.)

DC (P1, F3): $\text{hRf} = 51$ (E)

NaCl-Gehalt: - (Methode 1)

Ber./Gef. Äq.-Masse = 232,9/227,1 (Methode 2)

$\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{Na}_3\text{O}_{10}\text{S}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (698,61): Ber.(%): C = 39,54 H = 3,04 N = 4,02

Gef.(%): C = 36,02 H = 2,73 N = 3,58

für 92,4 % Gehalt:

Ber.(%): C = 36,54 H = 2,81 N = 3,71

IR-Spektrum (cm^{-1}):

660m	685m	710m	750m	800w	830w	860w	
1015w	1000w	1015s	1040s	1070w	1145s	1160s	
1190s	1210s	1330s	1450w	1480m	1525	breit	
1650	breit	3450	breit				

250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum (D_6 -DMSO): d/ppm =

4,89 (s, 2 H, NH_2 , austauschbar)

6,69 (Quasi-t, $J = 8$ Hz, 1 H, H-5'')

6,81 (Quasi-d, $J = 8$ Hz, 1 H, H-3'')

7,03 - 7,13 (m, 2 H, H-4'' und H-6'')

7,56 und 8,25 (dd, $J = 8,2$ Hz, 4 H, H-3' und H-5' als AA'-Teil,
H-2' und H-6' als BB'-Teil des AA'-BB' Systems)

8,08 (s, 2 H, H-6 u H-7, nach D_2O Austausch: 2d, $J = 8,4$ Hz)

8,64 (d, $J = 1,9$ Hz, 1 H, H-4)

9,41 (d, $J = 1,9$ Hz, 1 H, H-2)

12,71 (s, 1 H, $-\text{CO}-\text{NH}$, $\text{D}_2\text{O}+\text{CF}_3\text{COOD}$ austauschbar)

UV-Spektrum (H_2O), λ_{max} (lg ϵ):

200 (4,77), 232 (4,70) und 316 nm (4,24)

6.4.28. 8,8'-(Carbonylbis(imino-2,1-phenylen(4,1-phenylen)carbonyl-imino))bis(1,3,5-naphthalintrisulfonsäure)-hexanatrium-salz (12A)

6,3 g (9 mmol) **11A** wurden in 75 ml Wasser gelöst und mit 15 ml 2 M Phosgen/Toluol (30 mmol) nach Methode 6.3.5.b. umgesetzt. Das Produkt war ein hellbraunes Pulver. Ausbeute: 5,7 g (89,1 % d. Th.)

DC (P1, F3): $R_f = 24$

NaCl-Gehalt: 0,7 % (Methode 1)

Ber./Gef. Äq.-Masse = 237,2/246,1 (Methode 2)

$\text{C}_{47}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{Na}_6\text{O}_{21}\text{S}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (1423,21): Ber.(%): C = 39,66 H = 2,81 N = 3,94
Gef.(%): C = 35,12 H = 2,63 N = 3,84

für 89,6 % Gehalt: Ber.(%): C = 35,46 H = 2,54 N = 3,54

IR-Spektrum (cm^{-1}):

670m	685m	710m	750m	800w	830w	850w	
910w	980w	1010w	1030S	1040s	1080w	1140m	
1170S	1190s	1205S	1285w	1325m	1445m	1480S	
1525	breit	1600w	1665	breit	3450	breit	

250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum (D_6 -DMSO): d/ppm =

7,20 (dd, $J = 8$ Hz, $J = 2$ Hz, 2 H, 2(H-3''))

7,30 - 7,40 (m, 4 H, 2(H-4'') und 2(H-5''))

7,52 und 8,25 (dd, $J = 8,3$ Hz, 8 H, 2(AA'-BB' System), H-3' und
H-5' als AA'-Teil, H-2' und H-6' als BB'-Teil)

7,72 (dd, J = 8 Hz, J = 2 Hz, 2 H, 2(H-6"))

8,09 (s, 4 H, 2(H-6) u 2(H-7), nach D₂O Austausch: 2d, J=8,4 Hz)

8,15 (bs, 2 H, -HN-CO-NH-, austauschbar)

8,63 (d, J = 1,9 Hz, 2 H, 2(H-4))

9,41 (d, J = 1,9 Hz, 2 H, 2(H-2))

12,69 (s, 2 H, 2(-CONH-), D₂O+CF₃COOD austauschbar)

UV-Spektrum (H₂O), $\lambda_{\max}$ (lg ϵ):

200 (5,02), 234 (4,99) und 315 nm (4,48)

6.4.29. 2-(2-Nitrophenyl)-benzoesäure (14E)^{15,28)}

10 g (51 mmol) fein gepulverte Biphenyl-2-carbonsäure (19) wurden portionsweise unter Rühren bei Raumtemperatur in 140 ml 70 %ige HNO₃ gegeben. Der Ansatz wurde noch 2 Stunden gerührt und in 1 Liter Eiswasser gegossen. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen, bei 60°C im Trockenschrank getrocknet und aus 50 ml Ethanol umkristallisiert. Beim Abkühlen fiel 2-(4-Nitrophenyl)-benzoesäure (14F) in Form beigefarbiger Nadeln aus. Die Mutterlauge wurde bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mit 50 ml CHCl₃ versetzt und erwärmt. Über Nacht schwammen an der Oberfläche hellgelbe, sternförmige Kristalle, welche abgenutscht und noch viermal aus CHCl₃ umkristallisiert wurden. Ausbeute: 4,1 g (33,1 % d. Th.)

Schmp.: 165-167°C (Lit.¹⁵⁾ 170°C)

DC (P2, F6): hRf = 28 (14F: hRf = 35, 19: hRf = 22)

C₁₃H₉NO₄ (243,23): Ber.(%): C = 64,19 H = 3,74 N = 5,76

Gef.(%): C = 64,29 H = 3,42 N = 5,82

Massenspektrum (160°C): m/z (rel. Int. %) =

243(1)	216(1)	198(18)	197(100)	182(3)	170(2)	168(9)
153(18)	152(21)	151(12)	150(7)	142(17)	139(17)	126(4)
115(28)	98(5)	89(4)	77(6)	76(7)	75(8)	63(10)
51(13)	45(16)	39(45)				

IR-Spektrum (cm⁻¹):

650m	670m	700m	745s	760s	795m	855m
930m	1005w	1045w	1100w	1145w	1245m	1275m
1295m	1340s	1400w	1445m	1505S	1515s	1580m
1595m	1605w	1680s	1690s	2950	breit	

250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum (D_6 -DMSO): d/ppm =

7,30 (dd, $J = 8 \text{ Hz}$, $J = 1,5 \text{ Hz}$, 1 H, H-3)
7,38 (dd, $J = 8 \text{ Hz}$, $J = 1,5 \text{ Hz}$, 1 H, H-6')
7,54 - 7,69 (m, 3 H, H-4, H-5 und H-4')
7,75 (td, $J = 8 \text{ Hz}$, $J = 1,5 \text{ Hz}$, 1 H, H-5')
7,99 (dd, $J = 8 \text{ Hz}$, $J = 1,5 \text{ Hz}$, 1 H, H-6)
8,10 (dd, $J = 8 \text{ Hz}$, $J = 1,5 \text{ Hz}$, 1 H, H-3')
12,5 - 13,5 (bs, 1 H, COOH, austauschbar)

6.4.30. 2-(2-Nitrophenyl)-benzoylchlorid (9E)⁵¹⁾

15 g (61,7 mmol) **14E** wurden in 100 ml Toluol suspendiert und mit 8 ml (110 mmol) Thionylchlorid nach Arbeitsmethode **6.3.3.** umgesetzt.

Ausbeute: 15,3 g (94 % d. Th.)

Schmp.: 56-58°C (Lit.⁵¹⁾ 58-61°C)

Massenspektrum (90° C): m/z (rel. Int. %): $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{ClNO}_3$ (261,67) =

228(19)	227(39)	218(20)	217(30)	216(54)	200(27)	199(18)	
183(11)	182(36)	181(100)	169(11)	153(76)	151(40)	140(31)	
127(19)	116(9)	88(12)	75(23)	63(28)	51(18)	39(23)	

6.4.31. 8-(2-(2-Nitrophenyl)-benzamido)-1,3,5-naphthalintrisulfon- säure-trinatriumsalz (10E)

24,8 g (58 mmol) **1B** wurden in 250 ml Wasser gelöst und mit einer Suspension von 30 g (116 mmol) **9E** in 50 ml Toluol nach Methode **6.3.2.** umgesetzt. Anschließend wurde **10E** nach Methode **6.3.6.** isoliert. Das Produkt war ein beigefarbiges Pulver.

Ausbeute: 23,1 g (54,8 % d. Th.)

DC (Pl, F4): $R_{\text{F}} = 37$

NaCl-Gehalt: - (Methode 1)

Ber./Gef. Äq.-Masse = 242,9/245,3 (Methode 2)

$\text{C}_{23}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{Na}_3\text{O}_{12}\text{S}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (728,59): Ber.(%) : C = 37,91 H = 2,64 N = 3,85

Gef.(%) : C = 35,52 H = 2,37 N = 3,76

für 92,7 % Gehalt:

Ber.(%) : C = 35,10 H = 2,44 N = 3,56

IR-Spektrum (cm^{-1}):

655s	670s	690s	725w	745w	785w	805w	
830w	840m	915w	1015w	1090w	1005w	1015m	
1035s	1070m	1145s	1190	breit	1210S	1290w	
1325s	1345s	1375S	1490w	1505S	1515s	1525S	
1545S	1575m	1600s	1650	breit	3450	breit	

250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum (D_6 -DMSO): $\delta/\text{ppm} =$

7,27 (dd, $J = 8 \text{ Hz}$, $J = 1,5 \text{ Hz}$, 1 H, H-3')

7,50 - 7,62 (m, 5 H, H-4', H-5', H-4'', H-5'' und H-6'')

7,72 (d, $J = 8,3 \text{ Hz}$, 1 H, H-7)

7,93 (d, $J = 8,3 \text{ Hz}$, 1 H, H-6)

8,03 - 8,08 (m, 2 H, H-6' und H-3'')

8,58 (d, $J = 1,9 \text{ Hz}$, 1 H, H-4)

9,34 (d, $J = 1,9 \text{ Hz}$, 1 H, H-2)

12,59 (s, 1 H, CONH, $\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{COOD}$ austauschbar)

UV-Spektrum (H_2O), λ_{max} (lg ϵ):

199 (4,71), 233 (4,63) und 311 nm (4,09)

6.4.31a. 5-H-Phenanthridin-6-on (28)¹⁵⁾

1,5 g (2 mmol) **10E** wurden in 30 ml Wasser gelöst und mit 150 mg Pd/C als Katalysator nach Methode **6.3.4.** hydriert.

Reaktionsdauer: 4 Stunden, H_2 -Verbrauch: 260 ml.

Nach Beendigung der Reaktion wurde vom Katalysator abfiltriert. Im Filtrat wurde ausschließlich **1B** mit DC nachgewiesen. Der Filtrationsrückstand wurde mit 30 ml CHCl_3 ausgekocht. Der filtrierte Chloroformextrakt wurde im Vakuum bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand war ein beigefarbiges Pulver.

Ausbeute: 100 mg (25,7 % d. Th., bezogen auf **10E**)

Schmp.: 290°C (Lit.¹⁵⁾ 296°C)

Massenspektrum (180°C): m/z (rel. Int. %): $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NO}$ (195,2) =

195(36)	167(12)	140(7)	139(7)	129(62)	115(3)	86(19)
83(9)	80(30)	70(11)	69(8)	64(84)	44(100)	

6.4.32. 2-(4-Nitrophenyl)-benzoesäure (14F)^{15,28)}

Diese Verbindung wurde durch Nitrierung von 10 g (51 mmol) Biphenyl-2-carbonsäure (**19**) wie bei **6.4.29.** beschrieben gewonnen.

Ausbeute: 2,9 g (22 % d. Th.)

Schmp.: 229-230°C (Lit.¹⁵⁾ 231°C)

DC (P2, F6): $\text{hRf} = 35$ (**19**: $\text{hRf} = 22$)

$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NO}_4$ (243,21): Ber.(%): C = 64,19 H = 3,73 N = 5,76

Gef.(%): C = 64,13 H = 3,46 N = 5,84

Massenspektrum (140°C): m/z (rel. Int. %) =

243(100)	242(18)	225(28)	213(2)	197(8)	180(13)	166(8)
152(19)	151(23)	150(12)	141(28)	139(13)	126(4)	115(18)
115(18)	89(3)	76(7)	65(2)	63(6)		

IR-Spektrum (cm^{-1}):

640w	670m	695m	745s	770m	805w	850s
925w	1010w	1040w	1090w	1255m	1280m	1310w
1340s	1410w	1505s	1570m	1595m	1680s	2550
bis	3400	breit				

250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum (D_6 -DMSO): d/ppm =

7,43 (dd, J = 8 Hz, J = 1,5 Hz, 1 H, H-3)

7,56 - 7,65 (m, 4 H, H-4, H-5 und AA'-Teil (H-2' und H-6') des AA'-BB' Systems. AA'-Teil: deutlich bei 7,60 als d (J = 8,7 Hz) zu erkennen)

7,86 (dd, J = 8 Hz, J = 1,5 Hz, 1 H, H-6)

8,24 (d, 2 H, J = 8,7 Hz, BB'-Teil (H-3' und H-5') des AA'-BB' Systems)

13 - 14 (bs, 1 H, COOH, austauschbar)

6.4.33. 2-(4-Nitrophenyl)-benzoylchlorid (9F)²³⁾

20 g (82,3 mmol) **14F** wurden in 100 ml Toluol suspendiert und mit 10 ml (140 mmol) Thionylchlorid nach Arbeitsmethode 6.3.3. umgesetzt.

Ausbeute: 19,2 g (89,4 % d. Th.)

Schmp.: 102-104°C (Lit.²³⁾ 104-106°C)

Massenspektrum (80°C): m/z (rel. Int. %): $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{ClNO}_3$ (261,67) =

263(2)	261(5)	227(17)	226(100)	196(4)	180(57)	179(7)
168(3)	153(7)	152(32)	151(32)	150(18)	142(3)	139(7)
126(8)	111(5)	89(6)	76(16)	63(10)	53(14)	36(11)

6.4.34. 8-(2-(4-Nitrophenyl)-benzamido)-1,3,5-naphthalintrisulfonsäure-trinatriumsalz (10F)

24,5 g (57,4 mmol) **1B** wurden in 200 ml Wasser gelöst und mit einer Suspension von 30 g (115 mmol) **9F** in 120 ml Toluol nach Methode 6.3.2. umgesetzt. Das Produkt wurde nach Methode 6.3.6. isoliert. Es war ein beigefarbiges Pulver. Ausbeute: 9 g (30 % d. Th., bezogen auf **1B**)

DC (Pl, F3): hRf = 56

NaCl-Gehalt: 2,3 % (Methode 1)

Ber./Gef. Äq.-Masse = 242,9/245,8 (Methode 2)

$C_{23}H_{13}N_2Na_3O_{12}S_3 \cdot 3H_2O$ (728,59): Ber.(%): C = 37,91 H = 2,64 N = 3,56

Gef.(%): C = 34,80 H = 2,50 N = 3,58

für 91,4 % Gehalt:

Ber.(%): C = 34,66 H = 2,41 N = 3,52

IR-Spektrum (cm^{-1}):

630m	660m	690m	740m	780w	840w	855s	
990w	1010S	1035	breit	1070m	1200	breit	
1325S	1350s	1375S	1440w	1505s	1595s	1680	
breit	3450	breit					

250-MHz- 1H -NMR-Spektrum (D_6 -DMSO): d/ppm =

7,49 - 7,62 (m, 3 H, H-3', H-4' und H-5')

7,85 und 8,18 (dd, J = 8,2 Hz, 4 H, H-2'' und H-6'' als AA'-Teil,
H-3'' und H-5'' als BB'-Teil des AA'-BB' Systems)

7,93 - 7,95 (m, 2 H, H-6', H-7, nach D_2O Austausch: H-7 als d
(J = 8,4 Hz) und H-6' als dd (J = 8 Hz, J = 1,5 Hz))

8,00 (d, J = 8,4 Hz, 1 H, H-6)

8,60 (d, J = 1,9 Hz, 1 H, H-4)

9,40 (d, J = 1,9 Hz, 1 H, H-2)

12,87 (s, 1 H, -CONH-, $D_2O + CF_3COOD$ austauschbar)

UV-Spektrum (H_2O), λ_{max} (lg ϵ):

200 (4,70), 234 (4,55) und 308 nm (4,31)

6.4.35. 8-(2-(4-Aminophenyl)-benzamido)-1,3,5-naphthalintrisulfon- säure-trinatriumsalz (11F)

6 g (8,2 mmol) 10F wurden in 150 ml Wasser gelöst und mit 500 mg Pd/C als Katalysator nach Methode 6.3.4. hydriert. Reaktionsdauer: 3 Stunden, H_2 -Verbrauch: 1,1 Liter. Das Produkt war ein beigefarbiges Pulver.

Ausbeute: 5,6 g (97,4 % d. Th.)

DC (Pl, F3): hR_f = 39 (E)

NaCl-Gehalt: - (Methode 1)

Ber./Gef. Äq.-Masse = 230,4/226,2 (Methode 2)

$C_{23}H_{15}N_2Na_3O_{10}S_3 \cdot 3H_2O$ (698,61): Ber.(%): C = 39,54 H = 3,04 N = 4,01

Gef.(%): C = 36,13 H = 2,66 N = 3,68

für 93,2 % Gehalt:

Ber.(%): C = 36,87 H = 2,83 N = 3,74

IR-Spektrum (cm^{-1}):

630w	660m	685w	700w	760w	805w	840m	
1015S	1035s	1070m	1145m	1175S	1195s	1225S	
1325s	1375w	1440w	1470w	1515	breit	1595S	
1640	breit	3450	breit				

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (D₆-DMSO): d/ppm =

5,08 (s, 2 H, -NH₂, austauschbar)

6,54 und 7,21 (dd, J = 8,3 Hz, 4 H, H-3'' und H-5'' als AA'-Teil,
H-2'' und H-6'' als BB'-Teil des AA'-BB' Systems)

7,29 - 7,36 (m, 2 H, H-3' und H-5')

7,45 (Quasi-t, J = 8 Hz, J = 1,5 Hz, 1 H, H-4')

7,87 (Quasi-d, J = 8 Hz, 1 H, H-6')

7,99 (d, J = 8,4 Hz, 1 H, H-7)

8,06 (d, J = 8,4 Hz, 1 H, H-6)

8,59 (d, J = 1,9 Hz, 1 H, H-4)

9,36 (d, J = 1,9 Hz, 1 H, H-2)

12,53 (s, 1 H, -CO-NH-, D₂O+CF₃COOD austauschbar)

UV-Spektrum (H₂O), λ_{max} (lg ε): 201 (4,68), 235 (4,49), 297 (3,86)
mit Schulter bei 246 nm (4,48)

**6.4.36. 8,8'-(Carbonylbis(imino-4,1-phenylen(2,1-phenylen)carbonyl-
imino))bis(1,3,5-naphthalintrisulfonsäure)-hexanatrium-
salz (12F)**

7,2 g (10,3 mmol) **11F** wurden in 100 ml Wasser gelöst und mit 15 ml 2 M
Phosgen/Toluol (30 mmol) nach Methode 6.3.5.b. umgesetzt. Das Produkt
war ein rosafarbiges Pulver. Ausbeute: 6,9 g (95 % d. Th.)

DC (Pl, F4): hRf = 17

NaCl-Gehalt: 0,6 % (Methode 1)

Ber./Gef. Äq.-Masse = 240,2/252,2 (Methode 2)

C₄₇H₂₈N₄Na₆O₂₁S₆·6H₂O (1441,23): Ber.(%): C = 39,20 H = 2,94 N = 3,88
Gef.(%): C = 35,17 H = 2,68 N = 3,79

für 90,1 % Gehalt: Ber.(%): C = 35,25 H = 2,65 N = 3,50

IR-Spektrum (cm⁻¹):

605m	660m	765w	810S	840m	1120S	1140	
1175w	1150s	1190	breit	1225	breit	1325w	
1440w	1480w	1525	breit	1595m	1640	breit	
3450	breit						

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (D₆-DMSO): d/ppm =

7,37 - 7,54 (m, 14H, 2(H-3', H-4', H-5', H-2'', H-3'', H-5'', H-6''))

7,94 (dd, J = 8 Hz, J = 1,5 Hz, 2 H, 2 (H-6'))

8,00 (d, J = 8,4 Hz, 2 H, 2(H-7))

8,04 (d, J = 8,4 Hz, 2 H, 2(H-6))

8,61 (d, J = 1,9 Hz, 2 H, 2(H-4))

8,71 (bs, 2 H, -HN-CO-NH-, D₂O austauschbar)

9,37 (d, J = 1,9 Hz, 2 H, 2(H-2))

12,72 (s, 2 H, 2(-CO-NH-), D₂O+CF₃COOD austauschbar)

UV-Spektrum (H₂O), $\lambda_{\max}$ (lg ϵ):

202 (4,96), 235 (4,81) mit Schulter bei 244 nm (4,80)

6.4.37. 3-Jodbenzoesäureethylester (15B)³⁹⁾

Diese Verbindung wurde durch Kochen (7 Stunden) von 50 g (0,2 mmol) 3-Jodbenzoesäure in 200 ml Ethanol und 4 ml konz. H₂SO₄ hergestellt. Das Rohprodukt war ölig und wurde nicht gereinigt.

Ausbeute: 52,5 g (94 % d. Th.)

DC (P1, F8): hRf = 53

6.4.38. 3-(2-Nitrophenyl)-benzoesäureethylester (13D)¹⁾

5,2 g (25,4 mmol) 2-Bromnitrobenzol (16B) und 5,6 g (20,2 mmol) 15B (Rohprodukt) wurden unter Rühren langsam auf 210-215°C (Metallbad) erhitzt. 9,6 g aktivierte Kupferbronze⁶⁾ wurden in kleinen Portionen innerhalb von 30 Minuten zugegeben. Anschließend wurde der Ansatz 45 Minuten bei 235-245° C gerührt. Nach dem Erkalten wurde der Reaktionskuchen mit insgesamt 100 ml heißem Toluol extrahiert. Die Toluolauszüge wurden eine Stunde mit 3 g Aktivkohle gerührt und filtriert. Das Filtrat wurde auf ca. 30 ml eingeengt. Durch Säulenchromatographie an 40 g Kieselgel mit Toluol als Elutionsmittel ließ sich das Produkt von den beiden Nebenprodukten, 2,2'-Dinitrobiphenyl^{8,9,41)} und Biphenyl-3,3'-dicarbonsäurediethylester, trennen. Das Rohprodukt (2,9 g) wurde aus 25 ml Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 2,4 g (43,9 % d. Th., bezogen auf 15B)

Schmp.: 67-68°C (hellgelbe feine Nadeln, Lit.¹⁾ 63-65°C)

DC (P1, F8): hRf = 23 (Edukte: 16B: hRf = 79, 15B: hRf = 53)

Nebenprodukte: 2,2'-Dinitrobiphenyl: hRf = 47

Biphenyl-3,3'-dicarbonsäurediethylester: hRf = 9)

C₁₅H₁₃NO₄ (271,29): Ber.(%): C = 66,41 H = 4,84 N = 5,16

Gef.(%): C = 66,39 H = 4,66 N = 5,29

Massenspektrum (35°C): m/z (rel. Int. %) =

271(40)	254(15)	243(29)	227(15)	226(100)	225(27)	215(14)
208(60)	207(11)	182(21)	181(15)	170(37)	169(27)	153(40)
152(60)	151(27)	142(21)	139(32)	126(13)	115(31)	90(16)
76(58)	63(30)	51(15)	39(13)			

IR-Spektrum (cm^{-1}):

660w	675m	685m	740s	805m	830m	870w
850m	910m	1015m	1020m	1080m	1090m	1105m
1235s	1295s	1305s	1350s	1395w	1470m	1510s
1565w	1585w	1605w	1710s	2860w	2900w	2930w
2990m	3050w	3450	breit			

6.4.39. 3-(2-Nitrophenyl)-benzoesäure (14D)¹⁾

2,2 g (8,1 mmol) **13D** wurden in 50 ml Ethanol gelöst und mit 10 ml 1 N NaOH unter Rückflußkühlung 30 Minuten erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wurde in 50 ml heißem Wasser gelöst. Die filtrierte Lösung wurde mit 6 N HCl angesäuert. Der dabei ausgefallene weiße Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Trockenschrank bei 80°C getrocknet. Aus 30 ml Ethanol wurde das Produkt als feine, zitronengelbe Nadeln erhalten.

Ausbeute: 1,7 g (86,7 % d. Th.)

Schmp.: 208–209° C (Lit.¹⁾ 207–208°C)

DC (P1, F6): hRf = 59

$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NO}_4$ (243,23): Ber.(%): C = 64,20 H = 3,73 N = 5,76

Gef.(%): C = 64,01 H = 3,46 N = 5,75

Massenspektrum (120°C): m/z (rel. Int. %) =

243(80)	226(53)	215(63)	198(27)	197(8)	187(16)	182(43)
170(55)	169(43)	168(26)	152(100)	142(60)	139(47)	128(21)
126(16)	115(61)	105(13)	90(10)	89(9)	77(31)	76(56)
63(37)	57(26)	51(21)	38(15)			

IR-Spektrum (cm^{-1}):

675m	690m	715w	740s	760s	790m	815w
840w	865w	915w	940w	1080w	1175w	1215s
1265s	1290m	1315s	1355s	1440m	1450m	1515s
1570w	1600w	1680s	2550	bis	3450	breit

250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum (D_6 -DMSO): $\delta/\text{ppm} =$

7,59 – 7,65 (m, 3 H, H-4', H-4 und H-5)

7,70 (dd, $J = 8 \text{ Hz}$, $J = 1,5$, H-6')

7,81 (td, $J = 8 \text{ Hz}$, $J = 1,5 \text{ Hz}$, H-5', nach Doppelresonanz bei
8,06: t, $J = 8 \text{ Hz}$)

7,88 (Quartett, $J = 2,1 \text{ Hz}$, $J = 1,7 \text{ Hz}$, H-2)

7,99 (Dublett v. Quartett, $J = 8 \text{ Hz}$, $J = 2,1 \text{ Hz}$, $J = 1,1 \text{ Hz}$, H-6)

8,06 (dd, $J = 8 \text{ Hz}$, $J = 1,5 \text{ Hz}$, H-3')

13 – 13,4 (bs, 1 H, $-\text{COOH}$, austauschbar)

6.4.40. 3-(2-Nitrophenyl)-benzoylchlorid (9D)¹⁾

9,8 g (40,3 mmol) **14D** wurden in 50 ml Toluol suspendiert und mit 5 ml (70 mmol) Thionylchlorid nach Arbeitsmethode **6.3.3.** umgesetzt.

Ausbeute: 10,4 g (99,1 % d. Th.)

Schmp.: 84–86°C (Lit.¹⁾ keine Angabe)

Massenspektrum (40°C): m/z (rel. Int. %): $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{ClNO}_3$ (261,67) =

261(9)	227(16)	226(100)	198(5)	180(6)	168(8)	153(15)
152(31)	150(15)	151(8)	140(5)	139(12)	126(7)	115(11)
89(7)	76(25)	63(16)	51(8)	39(6)		

6.4.41. 8-(3-(2-Nitrophenyl)-benzamido)-1,3,5-naphthalintrisulfon- säure-trinatriumsalz (10D)

10 g (23,4 mmol) **1B** wurden in 150 ml Wasser gelöst und mit einer Suspension von 19,3 g (74,1 mmol) **9D** in 100 ml Toluol nach Methode **6.3.2.** umgesetzt. Das Produkt wurde anschließend nach Methode **6.3.6.** isoliert. Es war ein hellrosafarbiges Pulver.

Ausbeute: 15,7 g (92,1 % d. Th., bezogen auf **1B**)

Schmp.: 118°C (unter Zersetzung)

DC (P1, F3): $\text{hRf} = 54$

NaCl-Gehalt: – (Methode 1)

Ber./Gef. Äq.-Masse = 242,9/236,4 (Methode 2)

$\text{C}_{23}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{Na}_3\text{O}_{12}\text{S}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (728,59): Ber.(%) : C = 37,91 H = 2,63 N = 3,85

Gef.(%) : C = 35,25 H = 2,41 N = 3,58

für 95,7 % Gehalt:

Ber.(%) : C = 36,27 H = 2,52 N = 3,68

IR-Spektrum (cm^{-1}):

660m	670m	690m	735m	740m	795m	815m	
845S	855s	925w	980w	1020m	1040s	1075m	
1145S	1165S	1190	breit	1230	breit	1330s	
1345S	1375S	1470w	1495S	1510S	1520s	1535S	
1575w	1600s	1675	breit	3450	breit		

250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum (D_6 -DMSO): δ/ppm =

7,50 (Quasi-dd, $J = 8 \text{ Hz}$, $J = 1,5 \text{ Hz}$, 1 H, H-4' , nach Doppelresonanz bei 8,20: d, $J = 8 \text{ Hz}$)

7,60 (t, $J = 8 \text{ Hz}$, 1 H, H-5', nach Doppelresonanz bei 8,26: d)

7,69 (td, $J = 8 \text{ Hz}$, $J = 1,5 \text{ Hz}$, 1 H, H-4'', z.T. durch δ von H-6'' verdeckt)

7,74 (dd, $J = 8 \text{ Hz}$, $J = 1,5 \text{ Hz}$, 1 H, H-6'')

7,85 (td, $J = 8 \text{ Hz}$, $J = 1,5 \text{ Hz}$, 1 H, H-5'')

8,05 (dd, $J = 8 \text{ Hz}$, $J = 1,5 \text{ Hz}$, 1 H, H-3'', z.T. durch δ von H-7 verdeckt)

8,07 (d, $J = 8,4 \text{ Hz}$, 1 H, H-7)

8,12 (d, $J = 8,4 \text{ Hz}$, 1 H, H-6)

8,19 (Quasi-s, 1 H, H-2', nach Doppelresonanz bei 7,50: d, $J = 1,5 \text{ Hz}$)

8,26 (Quasi-d, 1 H, H-6')

8,62 (d, $J = 1,9 \text{ Hz}$, 1 H, H-4)

9,41 (d, $J = 1,9 \text{ Hz}$, 1 H, H-2)

12,78 (s, 1 H, $-\text{CO}-\text{NH}-$, $\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{COOD}$ austauschbar)

UV-Spektrum (H_2O), λ_{max} (lg ϵ):

203 (4,64), 234 (4,65) u. 310 nm (4,05)

6.4.42. 8-(3-(2-Aminophenyl)-benzamido)-1,3,5-naphthalintrisulfon-säure-trinatriumsalz (11D)

14,1 g (19,4 mmol) **10D** wurden in 200 ml Wasser gelöst und mit 1 g Pd/C als Katalysator nach Methode 6.3.4. hydriert. Reaktionsdauer: 4 Stunden, H_2 -Verbrauch: 1,4 Liter. Das Produkt war ein hellrosafarbiges Pulver.

Ausbeute: 12 g (88,2 % d. Th.)

Schmp.: 121-124°C (unter Zersetzung)

DC (Pl, F3): $R_f = 54$ (E)

NaCl-Gehalt: 0,5 % (Methode 1)

Ber./Gef. Äq.-Masse = 232,9/235,3 (Methode 2)

$C_{23}H_{15}N_2Na_3O_{10}S_3 \cdot 3H_2O$ (698,61): Ber.(%): C = 39,54 H = 3,04 N = 3,92
 Gef.(%): C = 36,85 H = 2,90 N = 3,84
 für 93,5 % Gehalt: Ber.(%): C = 36,97 H = 2,84 N = 3,67

IR-Spektrum (cm^{-1}):

660s	690m	715m	745w	805w	840w	920w
1015S	1090s	1040s	1080m	1145s	1180s	1195
breit	1225s	1295w	1330s	1450w	1470m	1495m
1505S	1520s	1535S	1640	breit	1680S	3450
breit						

250-MHz- 1H -NMR-Spektrum (D_6 -DMSO): d/ppm =

5,15 (bs, 2 H, $-NH_2$, austauschbar)
 6,70 (td, J = 8 Hz, J = 1,5 Hz, 1 H, H-5'')
 6,82 (dd, J = 8 Hz, j = 1,5 Hz, 1 H, H-3'')
 7,09 - 7,13 (m, 2 H, H-4'' und H-6'')
 7,55 - 7,64 (m, 2 H, H-4' und H-5')
 8,04 - 8,10 (m, 3 H, H-6', H-6 und H-7)
 8,14 (Quasi-s, 1 H, H-2')
 8,61 (d, J = 1,9 Hz, 1 H, H-4)
 9,39 (d, J = 1,9 Hz, 1 H, H-2)
 12,73 (s, 1 H, $-CO-NH-$, D_2O+CF_3COOD austauschbar)

UV-Spektrum (H_2O), λ_{max} (lg ϵ): 203 (4,65), 220 (4,66), 311 (3,89)
 mit Schulter bei 228 nm (4,65)

6.4.43. 8,8'-(Carbonylbis-imino-2,1-phenylen(3,1-phenylen)carbonyl-imino))bis(1,3,5-naphthalintrisulfonsäure)-hexanatrium-salz (12D)

6,7 g (9,6 mmol) **11D** wurden in 150 ml Wasser gelöst mit 15 ml 2 M Phosgen/Toluol (30 mmol) nach Methode 6.3.5.b. umgesetzt. Das Produkt war ein hellrosafarbiges Pulver. Ausbeute: 6,7 g (97,1 % d. Th.)

DC (P1, F3): hRf = 23

NaCl-Gehalt: 1,4 % (Methode 1)

Ber./Gef. Äq.-Masse = 240,2/237,5 (Methode 2)

$C_{47}H_{28}N_4Na_6O_{21}S_6 \cdot 7H_2O$ (1441,23): Ber.(%): C = 39,17 H = 2,95 N = 3,89
 Gef.(%): C = 35,84 H = 2,70 N = 3,61
 für 93,3 % Gehalt: Ber.(%): C = 36,53 H = 2,75 N = 3,63

IR-Spektrum (cm^{-1}):

660m	690w	715w	790w	810w	840w	1015m	
1045s	1070m	1145S	1195	breit	1210	breit	
1330s	1440w	1505S	1525s	1535S	1580w	1650	
breit	3450	breit					

250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum (D_6 -DMSO): d/ppm =

7,20 (td, $J = 8 \text{ Hz}$, $J = 1,4 \text{ Hz}$, 2 H, 2(H-5''), nach Doppelresonanz bei 7,78: t, $J = 8 \text{ Hz}$)

7,34 (td, $J = 8 \text{ Hz}$, $J = 1,4 \text{ Hz}$, 2 H, 2(H-4''), nach Doppelresonanz bei 7,78: dd, $J = 8 \text{ Hz}$, $J = 1,5 \text{ Hz}$)

7,41 (dd, $J = 8 \text{ Hz}$, $J = 1,4 \text{ Hz}$, 2 H, 2(H-6''), nach Doppelresonanz bei 7,20: Quasi-s)

7,56 - 7,62 (m, 4 H, 2(H-4') und 2(H-5'))

7,78 (dd, $J = 8 \text{ Hz}$, $J = 1,4 \text{ Hz}$, 2 H, 2(H-3''), nach Doppelresonanz bei 7,20: d, $J = 8 \text{ Hz}$)

8,06 (d, $J = 8,4 \text{ Hz}$, 2 H, 2(H-7))

8,10 (d, $J = 8,4 \text{ Hz}$, 2 H, 2(H-6))

8,13 - 8,17 (m, 6 H, -HN-CO-NH-, $\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{COOD}$ austauschbar, 2(H-2') und 2(H-6'))

8,63 (d, $J = 1,9 \text{ Hz}$, 2 H, 2(H-4))

9,40 (d, $J = 1,9 \text{ Hz}$, 2 H, 2(H-2))

12,74 (s, 2 H, 2(-CO-NH-), $\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{COOD}$ austauschbar)

UV-Spektrum (H_2O), λ_{max} (lg ϵ):

203 (4,91), 229 (4,96) und 315 nm (4,13)

6.4.44. 3-Nitro-4-phenyl-toluol (25)^{11,24)}

Zu einer auf 0°C gekühlten Suspension von 38 g (0,25 mmol) 4-Methyl-2-nitroanilin (23) in 120 ml 6 N HCl wurde während 90 Minuten eine Lösung von 17,3 g (0,25 mmol) NaNO_2 in 100 ml Wasser getropft. Die klare Diazoniumsalzlösung wurde mit 70 g CH_3COONa und 200 ml Benzol versetzt. Dieses zweiphasige Gemisch wurde zuerst 3 Stunden bei ca. 10°C und anschließend 45 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und im Vakuum bis zur Trockne eingedampft. Dieser Rückstand wurde viermal mit je 25 ml Petrolether (40-60°C) extrahiert. Die Petroletherauszüge wurden über eine Säule aus 40 g Al_2O_3 gegeben. Die Eluate wurden vereinigt und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand war

ölig und enthielt als Nebenprodukt Nitrotoluol. Die Mischung wurde einer Wasserdampfdestillation unterworfen. Es wurden dreimal 400 ml Destillat aufgefangen, mit dem das Nitrotoluol überging. Nach dem Abkühlen der zurückgebliebenen Flüssigkeit im Destillationskolben schwamm **25** in Form farbloser Kristalle an der Oberfläche.

Ausbeute: 8,4 g (16,9 % d. Th., bezogen auf **23**)

Schmp.: 49–50°C (Lit.¹¹) 48,5–50°C, Lit.²⁴): Öl, $k_p_{0,0003}=126-128^{\circ}\text{C}$)

DC (P3, F8): hRf = 62

(P1, F8): hRf = 59 (23: hRf = 18)

$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (213,25): Ber.(%): C = 73,21 H = 5,20 N = 6,57

Gef.(%): C = 73,02 H = 4,99 N = 6,61

Massenspektrum (35°C): m/z (rel. Int. %) -

213(20)	196(22)	185(21)	178(6)	168(29)	165(34)	156(21)
152(34)	142(8)	139(9)	128(11)	115(18)	92(7)	89(6)
82(10)	77(12)	76(8)	63(14)	51(11)	39(16)	36(100)

IR-Spektrum (cm^{-1}):

670m	700s	720s	755s	770s	800s	825s
835w	880m	915m	925m	1005m	1030w	1070m
1160w	1210w	1270m	1285m	1360s	1380s	1440m
1475s	1505s	1525s	1600w	1660w	2880w	2920w
3010w	3060w	3450	breit			

250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum (D_6 -DMSO): d/ppm =

2,49 (s, 3 H, $-\text{CH}_3$)

7,33 – 7,50 (m, 6 H, $-\text{C}_6\text{H}_5$ und H-5)

7,63 (dd, J = 7,7 Hz, J = 1,0, H-6)

7,85 (d, J = 1,0 Hz, 1 H, H-2)

6.4.45. 4-Brom-3-nitro-benzoesäure (**27**)⁵⁰⁾

30 g (0,15 mol) 4-Brombenzoesäure wurden mit 100 ml HNO_3 (100 %ig.) übergossen. Der Ansatz wurde 15–25 Minuten bei 40°C gerührt bis sich die Säure aufgelöst hat und dann in 1 l Eiswasser gegossen. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Trockenschrank bei 80°C getrocknet. Das Rohprodukt (30,5 g) wurde aus 50 ml Ethanol umkristallisiert. Ausbeute: 21 g (57 % d. Th.)

Schmp.: 203°C (hellgelbe Kristalle, Lit.⁵⁰⁾ 199°C)

DC (P2, F6): hRf = 63 (Edukt: hRf = 53)

$C_7H_4BrNO_4$ (246,02): Ber.(%): C = 34,17 H = 1,64 N = 5,70

Gef.(%): C = 34,16 H = 1,40 N = 5,87

Massenspektrum (110°C): m/z (rel. Int. %) =

247(96)	246(10)	245(100)	217(17)	215(17)	201(16)	199(17)
161(13)	159(14)	145(42)	143(45)	108(12)	92(31)	75(55)
63(26)	51(10)					

IR-Spektrum (cm^{-1}):

660m	690m	715s	740s	810s	850s	910s
930m	1030s	1110m	1130m	1250s	1285s	1315s
1355s	1475m	1525S	1545s	1560s	1595s	1600
breit	1820w	2550	bis	3450	breit	

6.4.46. 4-Brom-3-nitro-benzoesäureethylester (26)⁵⁰⁾

Diese Verbindung wurde durch Kochen (7 Stunden) von 21 g (85,4 mmol) **27** in 250 ml Ethanol und 4 ml konz. H_2SO_4 hergestellt.

Das Rohprodukt (20,8 g) wurde aus 150 ml Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 15,5 g (66,2 % d. Th.)

Schmp.: 73-74°C (hellgelbe Blättchen, Lit.⁵⁰⁾ 74°C)

DC (P2, F8): hRf = 53

$C_9H_8BrNO_4$ (274,08): Ber.(%): C = 39,44 H = 2,95 N = 5,11

Gef.(%): C = 39,09 H = 2,75 N = 5,38

Massenspektrum (40°C): m/z (rel. Int. %) =

275(29)	273(28)	247(97)	245(97)	230(100)	228(100)	214(11)
212(11)	201(11)	199(11)	184(42)	182(43)	156(15)	154(16)
145(12)	143(12)	103(19)	75(52)			

IR-Spektrum (cm^{-1}):

660m	685w	725m	740s	765s	795m	840m
855w	910s	1010s	1030s	1105s	1130s	1150m
1170m	1245s	1285s	1355s	1475w	1505S	1535s
1575w	1600s	1710s	1820w	2880w	2940w	2980w
3040w	3090w					

6.4.47. 3-Nitro-4-phenyl-benzoesäureethylester (13G)

21 g (76,6 mmol) 4-Brom-3-nitro-benzoesäureethylester (26) und 19,6 g (95,8 mmol) Jodbenzol wurden unter Rühren langsam auf 190°C erhitzt (Metallbad). 24,5 g aktivierte Kupferbronze⁶⁾ wurden in kleinen Portionen innerhalb von 30 Minuten zugegeben. Anschließend wurde der Ansatz eine Stunde bei 235–245°C gerührt. Nach dem Erkalten wurde der Ansatz mit insgesamt 150 ml Toluol extrahiert. Die Toluolauszüge wurden eine Stunde mit 10 g Aktivkohle gerührt und filtriert. Das Filtrat wurde auf ca. 35 ml eingeeengt. Durch Säulenchromatographie an 120 g Kieselgel mit Toluol als Elutionsmittel ließ sich das Produkt von dem Nebenprodukt 2,2'-Dinitrobiphenyl-4,4'-dicarbonsäurediethylester⁴⁹⁾ trennen. Das Rohprodukt (14,2 g) wurde aus 150 ml Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 10,2 g (50 % d. Th.)

Schmp.: 72–74°C (hellgelbe Blättchen)

DC (P2, F8): hRf = 49 (Edukte: Jodbenzol: hRf = 95, 26: hRf = 53)

Nebenprodukt: 2,2'-Dinitrobiphenyl-4,4'-
dicarbonsäurediethylester: hRf = 10)

C₁₅H₁₃NO₄ (271,29): Ber.(%): C = 66,41 H = 4,84 N = 5,16

Gef.(%): C = 66,19 H = 4,56 N = 5,20

Massenspektrum (40°C): m/z (rel. Int. %) =

271(100)	254(37)	243(70)	226(59)	214(11)	198(27)	187(25)
182(11)	180(16)	170(38)	168(20)	153(15)	152(81)	151(40)
142(18)	139(20)	126(13)	115(16)	77(8)	76(13)	75(9)
63(12)						

IR-Spektrum (cm⁻¹):

690s	750s	775m	810w	830m	855w	925w
1005m	1010m	1110m	1130m	1150w	1235s	1285s
1350s	1365m	1395m	1435m	1495m	1515S	1530s
1555w	1610m	1720s	2900w	2940w	2990w	3080w

6.4.48. 3-Nitro-4-phenyl-benzoesäure (14G)¹⁷⁾

A. Durch Oxidation von 3-Nitro-4-phenyl-toluol (25)

1,1 g (5 mmol) 25 und 7,4 g Tetrabutylammoniumpermanganat⁵²⁾ wurden zusammen mit 50 ml Pyridin (zuvor sc über 70 g Al₂O₃ gereinigt) unter Rückflußkühlung 2 Stunden bei 60°C gerührt. Der Ansatz wurde in 100 ml 6 N HCl gegossen. Die saure Lösung wurde bis zum Verschwinden der Farbe

des Permanganats mit gesättigter NaHSO_3 -Lösung versetzt. Der Ansatz wurde dreimal mit je 50 ml Ether extrahiert. Die Etherauszüge wurden vereinigt und im Vakuum bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in 50 ml 1 N NaOH gelöst. Die filtrierte Lösung wurde dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert. Die Etherextrakte wurden verworfen. Die wäßrige Lösung wurde 10 Minuten erhitzt und mit 6 N HCl angesäuert. Der dabei ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Trockenschrank bei 80°C getrocknet. Ausbeute: 950 mg (ca. 75 % d. Th.) Schmp.: 188-192°C (Lit.¹⁷) 191°C)

B. Durch Hydrolyse von 3-Nitro-4-phenyl-benzoesäureethylester (13G)

14,2 g (52,4 mmol) **13G** (Rohprodukt) wurden in 150 ml Ethanol gelöst und mit 60 ml 1 N NaOH unter Rückflußkühlung 30 Minuten lang erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wurde in 120 ml heißem Wasser gelöst. Die filtrierte Lösung wurde mit 6 N HCl angesäuert. Der dabei ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Trockenschrank bei 80°C getrocknet. Es waren 11,8 g Rohprodukt entstanden, die aus 40 ml Ethanol umkristallisiert wurden. Das Produkt wurde als hellgelbe feine Nadeln erhalten.

Ausbeute: 9.6 g (51,6 % d. Th.)

Schmp.: 193-194° C (Lit.¹⁷) 191°C)

DC (P2, F6): hRf = 44

$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NO}_4$ (243,23): Ber.(%): C = 64,20 H = 3,73 N = 5,76

Gef.(%): C = 63,77 H = 3,34 N = 5,86

Massenspektrum (100°C): m/z (rel. Int. %) =

243(14)	226(27)	215(45)	214(7)	198(32)	187(32)	170(42)
168(12)	153(8)	152(100)	151(57)	150(31)	142(45)	141(51)
139(52)	126(20)	115(83)	86(40)	76(13)	75(24)	63(46)
58(54)	51(28)	38(27)				

IR-Spektrum (cm^{-1}):

695m	750m	770m	800m	860m	920w	1005w
1225w	1240m	1285s	1310m	1350m	1420s	1445w
1500S	1530s	1555S	1610s	1695s	2550	bis
3450	breit					

250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum (D_6 -DMSO): d/ppm =

7,37 - 7,56 (m, 5 H, $-\text{C}_6\text{H}_5$)

7,72 (d, $J = 8$ Hz, 1 H, H-5)

8,26 (dd, $J = 8$ Hz, $J = 1,6$ Hz, H-6)

8,42 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H, H-2)

13 - 14 (bs, 1 H, $-\text{COOH}$, austauschbar)

6.4.49. 3-Nitro-4-phenyl-benzoylchlorid (9G)

5 g (20,6 mmol) **14G** wurden in 30 ml Toluol suspendiert und mit 3 ml (40 mmol) Thionylchlorid nach Arbeitsmethode 6.3.3. umgesetzt.

Das Produkt war ölig. Ausbeute: 5,4 g (99 % d. Th.)

Massenspektrum (70°C): m/z (rel. Int. %): $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{ClNO}_3$ (261,67) =

263(5)	261(15)	235(12)	233(37)	226(52)	216(7)	209(12)
198(67)	180(28)	170(37)	168(31)	152(100)	142(22)	140(14)
139(26)	126(17)	115(12)	102(11)	98(10)	76(27)	75(26)
63(31)	51(15)	50(15)	39(12)			

6.4.50. 8-(3-Nitro-4-phenyl-benzamido)-1,3,5-naphthalintrisulfon-säure-trinatriumsalz (10G)

6,5 g (15,2 mmol) **1B** wurden in 30 ml Wasser gelöst und mit 8,1 g (31 mmol) **9G** gelöst in 20 ml Toluol nach Methode 6.3.2. bei pH 6 umgesetzt. Anschließend wurde das Produkt nach Methode 6.3.6. isoliert. Das Produkt war ein farbloses Pulver.

Ausbeute: 9,2 g (82,9 % d. Th., bezogen auf **1B**)

DC (P1, F3): $R_f = 63$

NaCl-Gehalt: 1,6 % (Methode 1)

Ber./Gef. Äq.-Masse = 242,9/243,9 (Methode 2)

$\text{C}_{23}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{Na}_3\text{O}_{12}\text{S}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (728,59): Ber.(%) : C = 37,91 H = 2,63 N = 3,84

Gef.(%) : C = 34,34 H = 2,42 N = 3,65

für 91,4 % Gehalt:

Ber.(%) : C = 34,65 H = 2,41 N = 3,51

IR-Spektrum (cm^{-1}):

640m	670m	690m	730w	740m	770m	805s
840s	940w	1010m	1040s	1070m	1140m	1170S
1190s	1225S	1290m	1325s	1355S	1445m	1475m
1505S	1525s	1550S	1620s	1670s	3450	breit

250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum (D_6 -DMSO): d/ppm =

7,40 - 7,58 (m, 5 H, $-\text{C}_6\text{H}_5$)

7,74 (d, J = 8,1 Hz, 1 H, H-5')

8,07 (d, J = 8,2 Hz, 1 H, H-7)

8,11 (d, J = 8,2 Hz, 1 H, H-6)

8,51 (dd, J = 8,1 Hz, J = 1,6 Hz, H-6')

8,63 (d, J = 1,9 Hz, 1 H, H-4)

8,68 (d, J = 1,6 Hz, 1 H, H-2')

9,41 (d, J = 1,9 Hz, 1 H, H-2)

12,92 (s, 1 H, $-\text{CO}-\text{NH}-$, $\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{COOD}$ austauschbar)

UV-Spektrum (H_2O), λ_{max} (lg ϵ):

195 (4,61), 235 (4,61) und 314 nm (3,94)

**6.4.51. 8-(3-Amino-4-phenyl-benzamido)-1,3,5-naphthalintrisulfon-
säure-trinatriumsalz (11G)**

10,2 g (14,1 mmol) 10G wurden in 200 ml Wasser gelöst und mit 900 mg Pd/C als Katalysator nach Methode 6.3.4. hydriert.

Reaktionsdauer: 4 Stunden, H_2 -Verbrauch: 1,1 Liter

Das Produkt war ein beigefarbiges Pulver.

Ausbeute: 9,2 g (93,2 % d. Th.)

DC (Pl, F3): hRf = 59 (E)

NaCl-Gehalt: - (Methode 1)

Ber./Gef. Äq.-Masse = 232,9/234,5 (Methode 2)

$\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{Na}_3\text{O}_{10}\text{S}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (698,81): Ber.(%): C = 39,56 H = 3,03 N = 4,01

Gef.(%): C = 35,84 H = 2,92 N = 3,81

für 91,4 % Gehalt:

Ber.(%): C = 36,17 H = 2,77 N = 3,67

IR-Spektrum (cm^{-1}):

660m	690m	720m	750m	770m	800m	815m	
880m	990w	1005m	1020m	1040s	1070m	1110S	
1160m	1200	breit	1305S	1325S	1330s	1385w	
1415s	1480s	1505m	1525s	1565w	1575w	1600S	
1640	breit	3450	breit				

250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum (D_6 -DMSO): d/ppm =

4,91 (s, 2 H. $-\text{NH}_2$, austauschbar)

7,08 (d, J = 8,3 Hz, 1 H, H-5')

7,33 - 7,54 (m, 7 H, $-\text{C}_6\text{H}_5$, H-2' und H-6')

7,99 (d, J = 8,2 Hz, 1 H, H-7)

8,07 (d, J = 8,2 Hz, 1 H, H-6)
 8,61 (d, J = 1,9 Hz, 1 H, H-4)
 9,39 (d, J = 1,9 Hz, 1 H, H-2)
 12,53 (s, 1 H, -CO-NH-, D₂O+CF₃COOD austauschbar)

UV-Spektrum (H₂O): $\lambda_{\max}$ (lg ϵ):

191 (4,53), 233 (4,68) und 318 nm (3,97)

6.4.52. 8,8'-(Carbonylbis(imino(4-phenyl-3,1-phenylen)carbonyl-imino))bis(1,3,5-naphthalintrisulfonsäure)-hexanatrium-salz (12G)

4,8 g (6,9 mmol) **11G** wurden in 50 ml Wasser gelöst und mit 10 ml 2 M Phosgen/Toluol (20 mmol) nach Arbeitsmethode **6.3.5.b.** umgesetzt. Das Produkt war ein hellrosafarbiges Pulver. Ausbeute: 4,8 g (96,6 % d. Th.)
 DC (P2, F5): hRf = 30 (**11G**: hRf = 44)

NaCl-Gehalt: 0,5 % (Methode 1)

Ber./Gef. Äq.-Masse = 240,2/236,4 (Methode 2)

C₄₇H₂₈N₄Na₆O₂₁S₆·7H₂O (1441,23): Ber.(%): C = 39,17 H = 2,94 N = 3,89
 Gef.(%): C = 34,54 H = 2,56 N = 3,39

für 89,1 % Gehalt: Ber.(%): C = 34,90 H = 2,62 N = 3,47

IR-Spektrum (cm⁻¹):

660m	690m	715m	750m	805m	840m	890m
990w	1005w	1020S	1040s	1070m	1200	breit
1295S	1315S	1325s	1405m	1525	breit	1535S
1560w	1575w	1600S	1660	breit	3450	breit

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (D₆-DMSO): d/ppm =

7,34 (d, J = 8 Hz, 2 H, 2(H-5'))
 7,37 - 7,58 (m, 10 H, 2(-C₆H₅))
 8,02 - 8,04 (m, 4 H, 2(H-6') und 2(H-7))
 8,08 (d, J = 8,2 Hz, 2 H, 2(H-6))
 8,14 (bs, 2 H, -HN-CO-NH-, austauschbar)
 8,32 (d, J = 1,6 Hz, 2 H, 2(H-2'))
 8,61 (d, J = 1,9 Hz, 2 H, 2(H-4))
 9,41 (d, J = 1,9 Hz, 2 H, 2(H-2))
 12,66 (s, 2 H, 2(-CO-NH-), D₂O+CF₃COOD austauschbar)

UV-Spektrum (H₂O), $\lambda_{\max}$ (lg ϵ):

195 (5,20), 233 (5,24) und 314 nm (4,58)

6.4.53. 8-(3-(3-Nitrobenzamido)-4-phenyl-benzamido)-1,3,5-naphthalin-
trisulfonsäure-trinatriumsalz (20)

8,9 g (12,8 mmol) **11G** wurden in 100 ml Wasser gelöst und mit 4,4 g (23,7 mmol) 3-Nitrobenzoylchlorid (**2B**) gelöst in 40 ml Toluol nach Methode 6.3.2. bei pH 6 umgesetzt. Anschließend wurde der Rückstand in 50 ml Wasser gelöst und mit Natronlauge neutralisiert. Die filtrierte Lösung wurde im Vakuum bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde im Vakuum im Exsiccator über Blaugel getrocknet. Das Produkt war ein hellbraunes Pulver.

Ausbeute: 10,3 g (94,5 % d. Th.)

DC (P1, F3): hRf = 70 (**11G**: hRf = 59)

NaCl-Gehalt: 0,9 % (Methode 1)

Ber./Gef. Äq.-Masse = 282,6/281,3 (Methode 2)

$C_{30}H_{18}N_3Na_3S_3O_{13} \cdot 3H_2O$ (847,72): Ber.(%): C = 42,50 H = 2,86 N = 4,96

Gef.(%): C = 38,91 H = 2,60 N = 4,63

für 92,9 % Gehalt: Ber.(%): C = 39,41 H = 2,67 N = 4,61

IR-Spektrum (cm^{-1}):

640m	655m	660m	700m	730m	745m	770m	
805m	840m	850S	940w	990m	1005m	1010m	
1040s	1070m	1145m	1175S	1195s	1225S	1280m	
1305S	1330s	1350S	1380S	1440m	1475m	1505S	
1525s	1535S	1615s	1670	breit	3450	breit	

250-MHz- 1H -NMR-Spektrum (D_6 -DMSO): d/ppm =

7,30 - 7,59 (m, 6 H, $-C_6H_5$ und H-5')

7,80 (t, J = 8 Hz, 1 H, H-5'')

8,03 (d, J = 8,2 Hz, 1 H, H-7)

8,09 (d, J = 8,2 Hz, 1 H, H-6)

8,15 (d, J = 1,6 Hz, 1 H, H-2')

8,24 (dd, J = 8 Hz, J = 1,6 Hz, 1 H, H-6')

8,29 (Quasi-dd, J = 8 Hz, J = 1,5 Hz, J = 1 Hz, 1 H, H-6'', z.T.

durch dd von H-6' verdeckt, nach Doppelresonanz bei 7,80:

Quasi-s, J = 1,5 Hz, J = 1 Hz)

8,40 (Dublett von Quartett, J=8 Hz, J=2 Hz, J=1 Hz, 1 H, H-4'', nach Doppelresonanz bei 7,80: Quasi-t, J=2 Hz, J=1 Hz)

8,61 (d, J = 1,9 Hz, 1 H, H-4)

8,64 (Quasi-s, 1 H, H-2'')

9,40 (d, J = 1,9 Hz, 1 H, H-2)
 10,53 (s, 1 H, -CO-NH-1', D₂O+CF₃COOD austauschbar)
 12,77 (s, 1 H, -CO-NH-1, D₂O+CF₃COOD austauschbar)
 UV-Spektrum (H₂O), $\lambda_{\max}$ (lg ϵ):
 212 (4,72), 233 (4,68) mit Schulter bei 308 nm (4,04)

6.4.54. 8-(3-(3-Aminobenzamido)-4-phenyl-benzamido)-1,3,5-naphthalin-trisulfonsäure-trinatriumsalz (21)

5,6 g (6,6 mmol) **20** wurden in 100 ml Wasser gelöst und mit 500 mg Pd/C als Katalysator nach Methode 6.3.4. hydriert.

Reaktionsdauer: 3 Stunden, H₂-Verbrauch: 600 ml

Das Produkt war ein beigefarbiges Pulver. Ausbeute: 4,4 g (83 % d. Th.)

DC (Pl, F3): hRf = 60 (E)

NaCl-Gehalt: 1,1 % (Methode 1)

Ber./Gef. Äq.-Masse = 266,6/267,9 (Methode 2)

C₃₀H₂₀N₃Na₃S₃O₁₁·2H₂O (799,72): Ber.(%): C = 45,06 H = 3,02 N = 5,26
 Gef.(%): C = 40,76 H = 2,81 N = 4,81

für 90,6 % Gehalt: Ber.(%): C = 40,82 H = 2,74 N = 4,71

IR-Spektrum (cm⁻¹):

650m	660m	690m	720m	750m	800m	830w	
840m	860w	890w	990m	1005m	1020m	1040s	
1070m	1140m	1190	breit	1230	breit	1305m	
1330s	1410m	1445S	1470m	1485m	1505S	1530s	
1570m	1640	breit	1670	breit	3450	breit	

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (D₆-DMSO): d/ppm =

5,27 (s, 2 H, -NH₂, austauschbar)
 6,69 (Quasi-dd, J = 8 Hz, J = 2 Hz, 1 H, H-4'')
 6,91 (Quasi-d, J = 8 Hz, 1 H, H-6'')
 7,02 (Quasi-s, 1 H, H-2'')
 7,07 (t, J = 8 Hz, 1 H, H-5'')
 7,31 - 7,54 (m, 6 H, -C₆H₅ und H-5')
 8,03 (d, J = 8,2 Hz, 1 H, H-7)
 8,09 (d, J = 8,2 Hz, 1 H, H-6, z.T. durch d von H-2' verdeckt)
 8,11 (d, J = 1,6 Hz, 1 H, H-2')
 8,20 (dd, J = 8 Hz, J = 1,6 Hz, 1 H, H-6')
 8,62 (d, J = 1,9 Hz, 1 H, H-4)

9,40 (d, J = 1,9 Hz, 1 H, H-2)

9,80 (s, 1 H, -CO-NH-1', D₂O+CF₃COOD austauschbar)

12,75 (s, 1 H, -CO-NH-1, D₂O+CF₃COOD austauschbar)

UV-Spektrum (H₂O), $\lambda_{\max}$ (lg ϵ):

216 (4,71), 233 (4,71) und 310 nm (4,08)

6.4.55. 8,8'-(Carbonylbis(imino-3,1-phenylencarbonylimino(4-phenyl-3,1-phenylen)carbonylimino))bis(1,3,5-naphthalintrisulfonsäure-hexanatriumsalz) (22)

6 g (7,5 mmol) **21** wurden in 100 ml Wasser gelöst und mit 10 ml 2 M Phosgen/Toluol (20 mmol) nach Arbeitsmethode **6.3.5.b.** umgesetzt. Das Produkt war ein hellrosafarbiges Pulver. Ausbeute: 4 g (62,8 % d. Th.)

DC (P1, F3): hRf = 18

NaCl-Gehalt: 2,0 % (Methode 1)

Ber./Gef. Äq.-Masse = 282,9/284,0 (Methode 2)

C₆₁H₃₈N₆Na₆S₆O₂₃·8H₂O (1697,51): Ber.(%): C = 43,16 H = 3,21 N = 4,95

Gef.(%): C = 39,17 H = 2,89 N = 4,57

für 91,2 % Gehalt:

Ber.(%): C = 39,35 H = 2,93 N = 4,51

IR-Spektrum (cm⁻¹):

655m	660m	680m	720m	750m	800m	840m	
890m	990m	1005S	1020S	1040s	1070m	1150S	
1190	breit	1225S	1305m	1320m	1335m	1410w	
1420w	1470S	1480m	1505S	1525	breit	1660	
breit	3450	breit					

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (D₆-DMSO): d/ppm =

7,31 - 7,56 (m, 16 H, 2(-C₆H₅), 2(H-5'), 2(H-4'') und 2(H-5''))

7,73 - 7,81 (m, 4 H, 2(H-2'') und 2 (H-6''))

8,03 (d, J = 8,2 Hz, 2 H, 2(H-7))

8,09 (d, J = 8,2 Hz, 2H, 2(H-6), z.T. durch d von H-2'' verdeckt)

8,12 (d, J = 1,6 Hz, 2 H, 2(H-2'))

8,24 (dd, J = 8 Hz, J = 1,6 Hz, 2 H, 2(H-6'))

8,62 (d, J = 1,9 Hz, 2 H, 2(H-4))

8,99 (bs, 2 H, -HN-CO-NH-, austauschbar)

9,41 (d, J = 1,9 Hz, 2 H, 2(H-2))

10,06 (s, 2 H, 2(-CO-NH-1'), D₂O+CF₃COOD austauschbar)

12,76 (s, 2 H, 2(-CO-NH-1), D₂O+CF₃COOD austauschbar)

UV-Spektrum (H₂O), $\lambda_{\max}$ (lg ϵ):

199 (4,99), 235 (4,94) mit Schulter bei 307 nm (4,33)

7. Literaturverzeichnis

- 1.) R. Adam, T. L. Cairns, J. Am. Chem. Soc. **61**, 2179-2181 (1939)
- 2.) A. M. Sadler, G. Powell, J. Am. Chem. Soc. **56**, 2650-2653 (1934)
- 3.) E. Berliner, E. A. Blommers, J. Am. Chem. Soc. **73**, 2479-2483 (1951)
- 4.) E. Schröder, C. Rufer, R. Schmiechen, Arzneimittelchemie III, George Thieme Verlag, Stuttgart 1976
- 5.) G. Ehrhard, H. Ruschig, Arzneimittel V, Verlag Chemie, Weinheim 1972
- 6.) E. C. Kleider, R. Adams, J. Am. Chem. Soc. **55**, 4225 (1933)
- 7.) M. Wanson, Van Hoof et al., Ann. Soc. belge Med. trop. **30**, 671 (1950)
- 8.) St. von Niementowski, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **34**, 3325-3337 (1904)
- 9.) F. Ullmann, W. Russel Forga, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **34**, 3802-3805 (1904)
- 10.) H. K. Müller, H. G. Müller, Chem. Zentralbl. 2680 (1966)
- 11.) I. G. M. Campbell, D. J. Morill, J. Chem. Soc. 1662-1670 (1955)
- 12.) W. S. M. Grieve, D. H. Hey, J. Chem. Soc. 968-972 (1933)
- 13.) J. I. Degraw, W. T. Colwell, Chemotherapy of Filariasis; Scientific Working Group on Filariasis, WHO, 1211 Geneva 27, Switzerland, 20. April 1978
- 14.) I. G. M. Campbell, J. Chem. Soc. 3109-3116 (1950)
- 15.) D. H. Hey, J. A. Leonard, C. W. Ress, J. Chem. Soc. 4579-4584 (1962)
- 16.) R. J. Hewitt et al., J. Lab. Clin. Med. **32**, 1304 (1947)
- 17.) W. S. M. Grieve, D. H. Hey, J. Chem. Soc. 1889-1895 (1932)
- 18.) R. Hewitt et al., J. Parasitology **34**, 234 (1948)
- 19.) D. H. Hey, E. W. Walker, J. Chem. Soc. 2213-2220 (1948)

- 20.) **R. J. Schnitzer, F. Hawking**, Experimental Chemotherapy Vol.I 898
- 21.) **D. J. Byron, G. W. Gray, R. C. Wilson**, J. Chem. Soc. 831-845 (1966)
- 22.) **A. Spinke**, Biochem. J. **42**, 109 (1948)
- 23.) **H. K. Müller, H. G. Müller**, J. Prakt. Chem. **312**, 78-89 (1970)
- 24.) **K. Hoegerle, P. L'Ecuyer**, Can. J. Chem. **37**, 2086 (1959)
- 25.) **H. K. Müller, H. G. Müller**, D. P. (DDR) 34985 (1965)
- 26.) **J. T. Culbertson, H. M. Rose**, J. Pharmacol. **81**, 189 (1944)
- 27.) **L. G. Makarova, M. K. Matveeva, E. A. Griebchenka**, Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim. 1399-1407 (1958)
- 28.) **G. I. Migachev**, Zh. Org. Khim. **15**, 567572 (1979)
- 29.) **G. I. Migachev**, Izh. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim. **24**, 395-397 (1979)
- 30.) **E. G. Nauck**, Lehrbuch der Tropenkrankheiten, 4. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1975
- 31.) **H. Günther**, NMR-Spektroskopie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1973
- 32.) **Auterhoff-Kovar**, Identifizierung von Arzneistoffen, 3. Aufl. Wiss. Verlagsgesellschaft Stuttgart, 147 (1978)
- 33.) **G. Holzmann**, Massenspektroskopie organischer Verbindungen, Seminarskript mit Materialsammlung, Inst. für org. Chemie der Freien Universität Berlin, 1979
- 34.) **D. H. Williams, I. Fleming**, Spektroskop. Methode in der org. Chemie; 2. Aufl., G. Thieme Verlag, Stuttgart 1971
- 35.) **M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh**, Spektroskopische Methode in der org. Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1979
- 36.) **E. Schott**, Diss. Freie Universität Berlin, 1982
- 37.) **M. Huber**, Diss. Freie Universität Berlin, 1982
- 38.) **Organikum**, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaftler, Berlin 1973
- 39.) **Mc. Combe, Scarborough**, J. Chem. Soc. **107**, 161

- 40.) **E. Fourneau, E. und J. Trefoul, J. Vallee**, Ann. Insti. Pasteur **38**, 81-114 (1924)
- 41.) **B. Willieam, Worth H. Rodebusch**, J. Am. Chem. Soc. **63**, 3019 (1941)
- 42.) **F. Hawking**, Progress in Drug Res. **9**, 191
- 43.) **F. Hawking**, Advance in Pharmacology and Chemotherapy. Vol. **15**, 285
- 44.) D.P. 2811714 (1978)
- 45.) **Curtis F. Sheley, R. T. Patterson**, Organic Mass Spektrometry. Vol. **9** 731-743 (1974)
- 46.) **H. Bauer**, Apoth. Ztg. **46**, 602 (1926)
- 47.) **S. Meyerson, I. Puskas, E. K. Fields**, J. Am. Chem. Soc. **88**, 4974-4980 (1966)
- 48.) **C. B. Thomas, J. S. Willson**, J. Chem. Soc. Perkin II 778 (1972)
- 49.) **N. E. Searle, R. Adam**, J. Am. Chem. Soc. **55**, 1649 (1933)
- 50.) **H. Hübner, J. P. Ohly**, Annalen der Chemie (**143**) 234,254
- 51.) **C. W. Muth, W-L Sung, B. Papanastassious**, J. Am. Chem. Soc. **77**, 3394 (1955)
- 52.) **T. Sala, M. V. Sargent**, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 253 (1978)
- 53.) **Brügel**, Handbook of NMR-Spektral Parameter Vol. **1**
- 54.) Report of the first Meeting of the Scientific Working Group on Filarisis; WHO TDR/FIL-SWG (5)/80.3; Geneva, 29-31 Oct.1980)
- 55.) WHO-Newslatler No.8, March 1977, Geneva, Switzerland

Lebenslauf

Personalien:

Name	Widjaja, Hanady geb. Wong, Goen Fatt
Geburtsdatum	19.08.1948
Geburtsort	Medan, Indonesien
Eltern	Wong, Tjin Koei Tjeng, Kam Ho
Religion	evangelisch
Staatsangehörigkeit	deutsch
Nationalität	chinesisch
Familienstand	verheiratet

Schulbildung:

1955 - 1962	Volksschule Sutomo II, Medan, Indonesien
1963 - 1965	Mittelschule Tribukit, Medan, Indonesien
1966 - 1968	Oberschule Prayatna, Medan, Indonesien

Hochschulbildung:

WS 1971/72 - SS 1972	Studienkolleg der TU - Berlin
WS 1972/73 - SS 1973	Chemie an der TU - Berlin
WS 1973/74 - WS 1976/77	Pharmazie an der FU - Berlin

Beruflicher Werdegang:

15.04.1977 - 15.04.1978	Apothekenpraktikum in Berlin
12.07.1978	Pharmazeutische Prüfung in Berlin
1.10.1978	Beginn der Dissertation in Berlin
1.4.1979	Einstellung als wiss. Mitarbeiter am pharmazeutischen Institut der FU - Berlin
29.03.1983	Approbation als Apotheker

